

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

Institut de Chimie Organique et Analytique

THÈSE présentée par :
Sylvain BERTHO

soutenue le : **18 décembre 2018**

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

**Fonctionnalisation d'énamides par voie
radicalaire : catalyse au fer ou application de
la chimie des xanthates**

THÈSE dirigée par :

Mme Isabelle GILLAIZEAU

Professeur, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

Mme Laurence FERAY

Professeur, Aix-Marseille Université

M. Alejandro PEREZ-LUNA

Directeur de recherche CNRS, Sorbonne Université

JURY :

Mme Sabine BERTEINA-RABOIN

Professeur, Université d'Orléans

Mme Laurence FERAY

Professeur, Aix-Marseille Université

M. David GUEYRARD

Maître de Conférences HDR, Université Lyon 1

Mme Isabelle GILLAIZEAU

Professeur, Université d'Orléans

M. Alejandro PEREZ-LUNA

Directeur de recherche CNRS, Sorbonne Université

M. Guillaume PRESTAT

Professeur, Université Paris Descartes

Remerciements

Le présent travail a été effectué au sein de l'institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA, UMR 7311) de l'Université d'Orléans, sous la direction du Professeur Isabelle Gillaizeau. Je tiens à remercier Olivier Martin et Pascal Bonnet, directeurs de l'institut, pour m'avoir accueilli et m'avoir permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Je remercie Isabelle Gillaizeau pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire ainsi que pour la confiance et le soutien qu'elle m'a accordé pendant ces 3 années.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Laurence Feray, Professeur à l'Université Aix-Marseille et Alejandro Perez-Luna, Directeur de recherche CNRS à Sorbonne Université, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à Guillaume Prestat, Professeur à l'Université Paris Descartes, Sabine Berteina-Raboin, Professeur à l'Université d'Orléans et David Gueyrard, Maître de Conférences à l'Université Claude Bernard Lyon 1, pour me faire l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury.

Je tiens à remercier les membres du labo 5 avec qui j'ai eu la joie de travailler pendant 3 ans : Romain et Grégory pour la bonne humeur et les discussions saugrenues sur les sujets les plus improbables ainsi que Loïc pour avoir supporté lesdites discussions. Mes remerciements vont également à toutes les autres personnes que j'ai côtoyé au labo 5 : Romain R-R, Romane, Camille, Clara, Alice, Volodymyr, Suman, Iryna et Ismaël.

Je remercie également Floris, Cosmin, Loïc, Matthieu, Vincent, Doina, Maxime, Marie et Khadija avec qui j'ai passé de bons moments hors du labo lors des cinés jeudi, apéros et repas en tout genre.

Je tiens aussi à remercier Margaux, Adrien, Thibault, Coralie, Joana et les autres avec qui j'ai pu partager de nombreux gâteaux à l'ICOA.

Un grand merci à l'ensemble du personnel de l'ICOA pour m'avoir permis de travailler dans de bonnes conditions.

Je souhaite également faire une petite dédicace à mes amis du club jeux de Montpellier : Paul, Florian, Xavier, Laurine, Camille, Damien, Chris, Max et plus généralement tous ceux avec qui j'ai pu passer de bons moments à Chassagnes et à Chanteuges.

Je remercie Ronan, mon bi-gnôme de CPI Rennes, pour son amitié qui compte beaucoup pour moi depuis de nombreuses années.

Je remercie également ma famille, et en particulier mes parents pour leur soutien et pour la relecture patiente de ce manuscrit.

Pour finir je tiens à remercier Emeline pour son amour et je lui dédie ce manuscrit.

Table des matières

Remerciements	1
Abréviations et acronymes	6
Introduction générale	8
1. Généralités sur la chimie radicalaire	9
1.1. Introduction	9
1.2 Structure des radicaux	10
1.3. Formation de radicaux	11
1.4. Stabilité et réactivité des radicaux	15
2. Objectifs	18
Chapitre 1 : Synthèse d'énamides	20
1. Généralités sur les énamides	21
1.1. Présentation des énamides	21
1.2. Réactivité des énamides	21
1.3. Fonctionnalisation par chimie radicalaire	23
2. Synthèse d'énamides tertiaires	24
2.1. Par déshydratation de N-hémiacétals	25
2.2. Par réduction d'imides puis élimination	25
2.3. Par élimination d'halogène	26
2.4. Par couplage sur des phosphates ou triflates vinyliques	26
2.5. Par couplage métallo-catalysé sur des amides	27
2.6. A partir d'ynamides	32
3. Résultats et discussions	37
3.1. Objectifs	37
3.2. Synthèse d'endo-énamides	38
3.4. Synthèse d'endo-énamides possédant un hétéroatome en position 4	40
3.5. Bilan	42
Chapitre 2 : Azidation d'énamides par catalyse au fer	44
1. Introduction à la catalyse au fer	45
1.1. Généralités et histoire	45

1.2. Intérêt et développement récent de la catalyse au fer	46
1.3. Formation de liaisons C-N par catalyse au fer	47
2. Rappels bibliographiques sur les azotures et les λ^3 -iodanes	49
2.1. Les azotures organiques	49
2.2. Les λ^3 -iodanes	50
3. Azidation d'oléfines via une réaction de difonctionnalisation.....	52
3.1. Utilisation d'une source d'azoture nucléophile.....	52
3.2 Utilisation d'azidobenziodoxolone (ABX) comme source d'azoture	59
4. Résultats et discussions.....	62
4.1. Objectifs et résultats préliminaires	62
4.2. Mise au point de la réaction	64
4.3. Evaluation du champ d'application	66
4.4. Développement d'azidobenziodoxolones substitués originaux.....	72
4.5. Etude mécanistique	76
4.6. Post-fonctionnalisation.....	79
5. Conclusion et perspectives.....	87
Chapitre 3 : Alkylation d'énamides par catalyse au fer	90
1. Les réactions de couplages catalysées au fer sur les oléfines.....	91
1.1. Par couplage croisé sur des oléfines halogénées	91
1.2. Par couplage sur la liaison C-H d'oléfines.....	92
2. Etat de l'art de la formation de liaisons C(sp ²)-C(sp ³) en position 3 d'énamides	94
2.1. Introduction	94
2.2. Trifluorométhylation	95
2.3. Fonctionnalisation radicalaire par des α -halogénocarbonyles	97
3. Résultats et discussions.....	100
3.1. Résultats antérieurs et objectifs.....	100
3.2. Optimisation de la réaction	101
3.3. Champ d'application de la réaction.....	104
3.4. Mécanisme supposé	108
3.5. Difonctionnalisation en présence d'un nucléophile.....	109
3.6. Développement de conditions sans ligand.....	110
4. Conclusion et perspectives.....	112
Chapitre 4 : Alkylation d'énamides par la chimie des xanthates.....	113

1- Introduction à la chimie radicalaire des xanthates	114
1.1. La réaction de Barton-McCombie.....	114
1.2. Mécanisme de la chimie radicalaire par transfert de xanthates.....	115
1.3. Synthèse des xanthates	117
1.4. Potentiel synthétique des xanthates	118
1.5. Fonctionnalisation d'énamides par la chimie radicalaire des xanthates	123
2. Alkylation radicalaire oxydante par les xanthates	126
2.1. Principe	126
2.2. Exemples.....	127
3. Résultats et discussions.....	130
3.1. Objectifs	130
3.2. Synthèse des réactifs xanthates	130
3.3. Mise au point de la réaction	132
3.4. Champ d'application.....	134
3.5. Vers une réaction de difonctionnalisation	141
3.6. Etude mécanistique	142
3.7. Post-fonctionnalisation.....	143
4. Conclusion et perspectives.....	145
Conclusion générale.....	146
Partie expérimentale.....	149
Références bibliographiques.....	263

Abréviations et acronymes

ABX :	Azidobenziodoxolone
Ac :	Acétyle
AIBN :	Azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
APTS :	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar :	Aromatique
Bn :	Benzyle
Boc :	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
CCM :	Chromatographie sur couche mince
CSA :	Acide camphorsulfonic
DBU :	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE :	1,2-Dichloroéthane
DCM :	Dichlorométhane
DIPEA :	Diisopropyléthylamine
DLP :	Peroxyde de dilauroyle
DMAP :	4-Diméthylaminopyridine
DMAP :	4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
DMC :	Carbonate de diméthyle
DME :	1,2-Diméthoxyéthane
DMF :	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO :	Diméthylsulfoxyde
DTBHN :	ditertiobutylhyponitrite
e ⁻ :	Electron
eq. :	Equivalent
Et :	Ethyle
GEA :	Groupelement électroattracteur
HOMO :	Plus haute orbitale moléculaire occupée
HRMS :	Spectrométrie de masse haute résolution
IR :	Infrarouge
LDA :	Diisopropylamidure de lithium
LUMO :	Plus basse orbitale moléculaire vacante
<i>m</i> -CPBA :	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Me :	Méthyle
Ph :	Phényle
PMB :	<i>para</i> -méthoxybenzyle
Rdt :	Rendement
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
SET :	Single Electron Transfer (Transfert mono-électronique)
SOMO :	Orbitale moléculaire simplement occupé
t.a. :	Température ambiante
TBAI :	Iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBHP :	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TBPB :	<i>tert</i> -butyl benzoperoxoate
TEMPO :	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl

TFA :	Acide trifluoroacétique
TFAA :	Anhydride trifluoroacétique
THF :	Tétrahydrofurane
TMP :	2,2,6,6-tétraméthylpiperidine
TMS :	Triméthylsilyle
Xa :	Xanthate
Δ :	Chauffage

Introduction générale

Dans la société actuelle, la chimie organique est indispensable à de nombreux domaines en lien avec notre vie quotidienne, tels que les matériaux, les parfums, les médicaments ou encore les produits phytosanitaires. Le travail des chimistes de synthèse est particulièrement remarquable dans l'élaboration de petites molécules organique utilisées pour le développement de nouveaux composés pharmaceutiques ou agrochimiques toujours plus efficaces. D'autre part, les hétérocycles azotés sont présents dans de nombreuses molécules naturelles et/ou présentant une activité biologique. Ainsi, une large majorité des composés bioactifs comportent un motif hétérocyclique azoté aromatique ou non aromatique. La grande diversité structurelle de ces hétérocycles implique un très grand nombre de structures potentiellement intéressantes. Il est donc essentiel de développer des voies d'accès rapides, efficaces et sélectives à une grande variété de ces composés en appliquant le concept de synthèse idéale à partir de substrats de départ simples et en utilisant un minimum d'étapes.^{1,2}

Les énamides sont des blocs moléculaires permettant d'accéder à des structures azotées variées. Depuis plusieurs années, notre équipe s'attache à développer de nouvelles méthodologies de synthèse permettant de les fonctionnaliser efficacement de manière régio- et stéréosélective en utilisant des métaux de transition. Ainsi dans l'optique de développer une chimie plus durable et respectueuse de l'environnement, il est nécessaire de trouver des alternatives à l'utilisation des métaux rares et précieux et privilégier la catalyse par des métaux plus abondants et moins polluants tels que le cuivre ou le fer, voire de développer des procédés chimiques en absence de métaux. Dans ce cadre, la chimie radicalaire a pendant longtemps souffert de sa réputation d'être chaotique, difficile à maîtriser et polluante notamment du fait de l'utilisation de sels d'étain. Cependant, des stratégies élégantes développées au cours des dernières décennies ont démontré que des procédés radicalaires s'affranchissant de sels d'étain permettent d'accomplir de nombreuses transformations de manière plus rapide, plus efficace et avec une meilleure économie d'atomes que par voie ionique.

L'objectif des travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent dans ce domaine et a consisté à étudier la fonctionnalisation de manière régio- et diastéréosélective de substrats énamides variés en utilisant la puissance de la chimie radicalaire de manière à accéder à une grande diversité moléculaire.

1. Généralités sur la chimie radicalaire

1.1. Introduction

Chaque molécule possède des électrons qui participent ou non aux liaisons entre ses différents atomes. Ceux-ci sont appariés dans des orbitales moléculaires et présentent des spins de signes opposés ($+\frac{1}{2}$ et $-\frac{1}{2}$), conformément au principe d'exclusion de Pauli. Les radicaux sont des entités chimiques possédant un ou plusieurs électrons non appariés et sont dites paramagnétiques. Elles sont généralement issues de la rupture homolytique de liaisons faibles qui a lieu lors de thermolyse, de photolyse ou de réactions d'oxydo-

réduction. Ce sont des espèces très réactives, ce qui est leur principal atout, mais le contrôle de cette forte réactivité est également le plus grand défi que proposent les radicaux aux chimistes.

L'existence d'espèces radicalaires a été mise en évidence pour la première fois en 1900 par Gomberg. Voulant synthétiser de l'hexaphényléthane, il effectua un couplage de Wurtz sur du chlorure de triphénylméthane. Les analyses élémentaires du composé obtenu révélèrent un plus faible pourcentage de carbone et d'hydrogène que prévu. Ces analyses et des expériences supplémentaires montrèrent que le peroxyde **B** est formé par réaction de l'oxygène de l'air sur le radical triphénylméthane **A** en équilibre l'hexaphényl éthane (Schéma 1).³

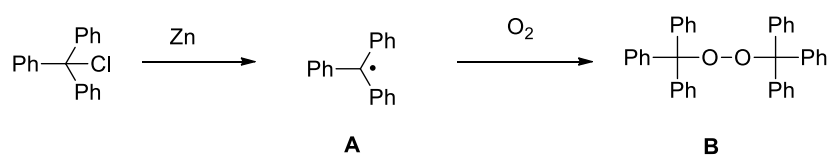


Schéma 1

Dans les années 1930, Kharasch a rationalisé la régiosélectivité anti-Markovnikov de l'addition de l'acide bromhydrique anhydre sur les alcènes (Schéma 2).⁴ Dans cette réaction, la chaîne radicalaire est initiée par l'oxygène présent dans l'air ou par ajout d'un peroxyde. Ces travaux ont permis une grande avancée dans la compréhension des mécanismes radicalaires.

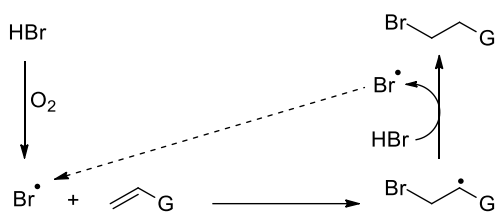


Schéma 2 : Hydrobromation anti-Markovnikov d'alcènes

Malgré ces découvertes, la chimie ionique fut longtemps préférée à la chimie des radicaux qui ne fut que peu étudiée, ces derniers ayant longtemps été considérés comme imprévisibles et incontrôlables. Il aura fallu de nombreuses années pour qu'une meilleure compréhension de la structure et de la réactivité des radicaux permette le développement de nouvelles méthodologies de synthèse.

1.2 Structure des radicaux

Les radicaux peuvent être séparés en deux groupes selon le type de l'orbitale dans laquelle se trouve l'électron célibataire. Lorsque cet électron se situe dans une orbitale p, ce qui est généralement le cas pour les radicaux aliphatiques, le radical est de type π et possède une structure quasi-plane. La présence de substituants électroattracteurs comme les atomes d'oxygène ou de fluor favorise une structure pyramidale, avec une hybridation de l'orbitale qui se rapproche d'une hybridation sp^3 et confère au radical un caractère

σ . Dans le cas des radicaux vinyliques et aromatiques, l'électron célibataire se situe dans une orbitale d'hybridation sp^2 , il s'agit donc de radicaux σ (Schéma 3).

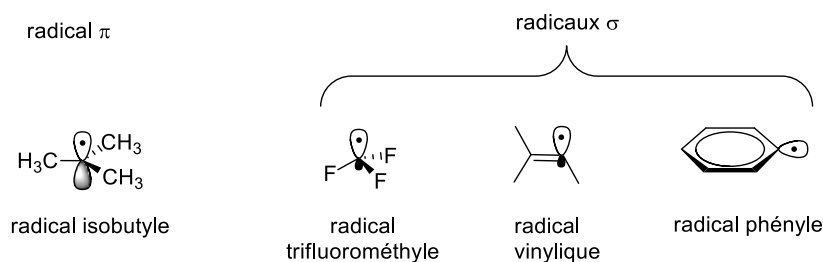


Schéma 3

La barrière énergétique d'interconversion des radicaux de type σ entre leurs deux formes limites est extrêmement faible. Elle est de l'ordre de 3 kcal.mol^{-1} pour les radicaux vinyliques et de $1 \text{ à } 2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour des radicaux occupant une orbitale d'hybridation sp^3 (Schéma 4). Cela implique que la stéréochimie du carbone portant le radical n'est pas conservée lors de la réaction.

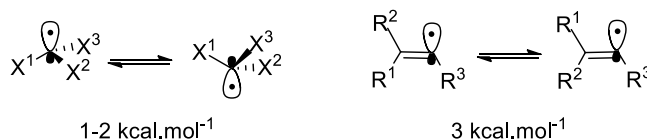


Schéma 4

1.3. Formation de radicaux

La première étape d'une réaction radicalaire est la génération d'un radical qui peut avoir lieu dans différentes conditions. Il existe deux grandes familles de méthodes pour former des radicaux à partir d'espèce non radicalaires : la rupture homolytique d'une liaison faible et les réactions d'oxydo-réduction par transferts mono-électroniques (SET : *Single Electron Transfer*).

a) Par rupture homolytique

La voie de formation de radicaux la plus ancienne et sûrement la plus connue est la rupture homolytique de liaisons faibles par thermolyse, photolyse ou encore par l'action de dioxygène. Les initiateurs thermosensibles les plus utilisés sont les peroxydes et les composés diazo moins explosifs. Chaque initiateur se différencie selon son temps de demi-vie ($t_{1/2}$), c'est-à-dire la durée après laquelle la moitié de l'initiateur s'est décomposée en radicaux à une certaine température, ainsi que par le radical généré (Tableau 1).

Nom	Structure chimique	$t_{1/2}$	Radical formé
-----	--------------------	-----------	---------------

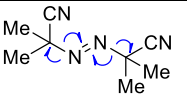
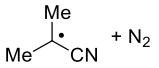
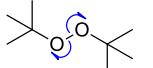
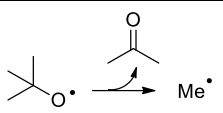
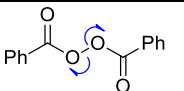
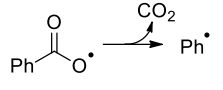
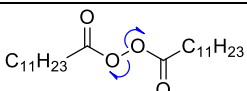
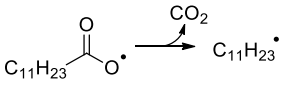
Azo-bis-isobutyronitrile (AIBN)		1 h à 85°C	
Peroxyde de di-tert-butyle (DTBP)		1 h à 150°C	
Peroxyde de dibenzoyle (DBP)		1 h à 95°C	
Peroxyde de dilauroyle (DLP)		1 h à 85°C	

Tableau 1 : Principaux exemples d'initiateurs thermosensibles

Cette voie de génération de radicaux a été utilisée à de nombreuses reprises comme dans la réaction de Wohl-Ziegler qui permet de réaliser la bromation de positions allyliques ou benzyliques ou encore dans la polymérisation radicalaire du styrène (Schéma 5).

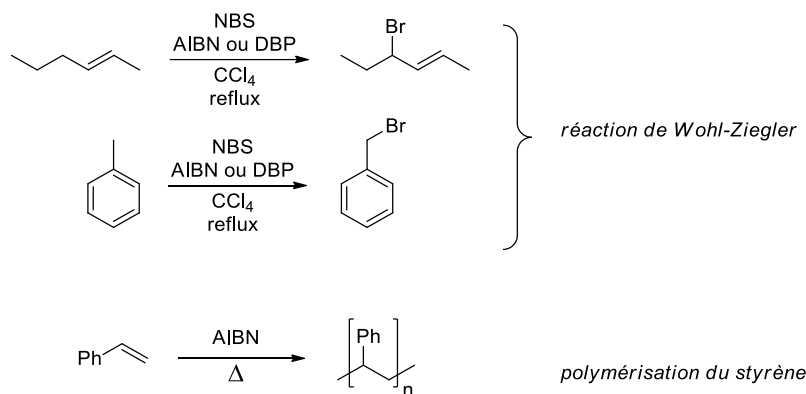
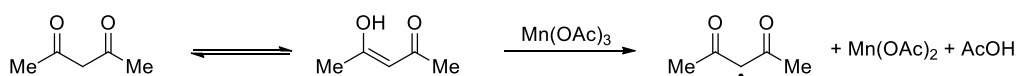


Schéma 5 : Exemple de réactions radicalaires amorcées par des initiateurs thermosensibles

b) Par utilisation de métaux de transition

Il est connu depuis quelques décennies que l'utilisation de certains métaux de transition comme catalyseurs permet de réaliser des transferts mono-électroniques (SET : *Single Electron Transfer*).⁵⁻⁷ Le principe général de ces réactions est que le métal donne ou capte un électron à un substrat dans une réaction d'oxydoréduction mono-électronique, formant ainsi une espèce radicalaire.

Les espèces métalliques Mn(III), Cu(II) et Fe(III) sont connues pour être des oxydants mono-électroniques capables de capter un électron du substrat pour former un radical carboné. Ainsi, Mn(OAc)₃ est particulièrement efficace pour effectuer l'oxydation mono-électronique de carbonyles énolisables (Schéma 6).

Schéma 6 : Oxydation mono-électronique d'un carbonyle énolisable par Mn(OAc)₃

De leur côté, plusieurs espèces métalliques telles que Fe(II), Cu(I), Ti(III), Ni(I) ou Sm(II) peuvent donner un électron à un substrat pour former un radical carboné (Schéma 7).⁸

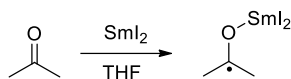


Schéma 7

Dans le cas où le substrat est un dérivé halogéné, la réaction de réduction mono-électronique s'accompagne du transfert de l'atome d'halogène sur le métal. Cette méthode est notamment utilisée pour générer des radicaux à partir d' α -halogénocarbonyles (Schéma 8).⁹

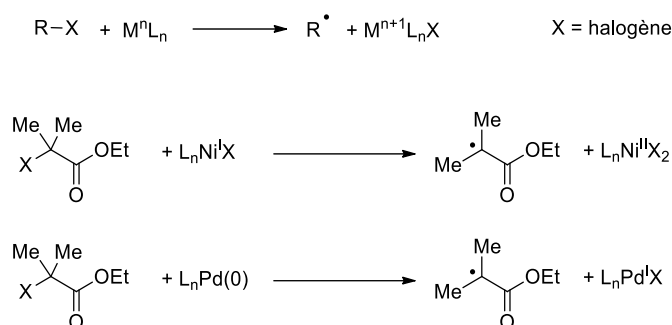


Schéma 8

c) Par photochimie

Depuis quelques années, la photocatalyse a prouvé son intérêt pour réaliser des réactions radicalaires dans des conditions douces et éco-compatibles.¹⁰⁻¹² Elle permet d'effectuer des transferts mono-électroniques oxydatifs ou réductifs grâce à de la lumière visible ou UV et des colorants organiques (comme l'éosine Y) ou des complexes métalliques.¹³ Les photocatalyseurs les plus utilisés sont des complexes de ruthénium ou d'iridium avec des ligands polypyridiniques (Schéma 9). D'autres complexes de rhodium, d'or ou de cuivre peuvent également être employés.

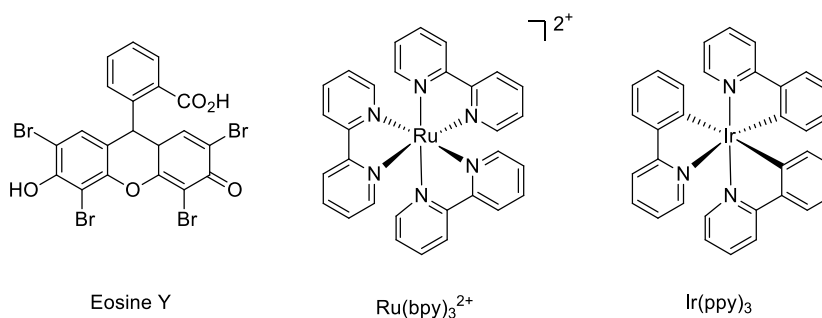


Schéma 9 : Exemples de photocatalyseurs

Ces complexes sont capables d'absorber la lumière visible ou UV, cela signifie qu'il est possible de les exciter en les irradiant avec une source lumineuse dont la longueur d'onde est proche du maximum d'absorption du complexe. Dans le cas du Ru(bpy)₃²⁺, son maximum d'absorption se situe à la longueur

d'onde $\lambda_{\max} = 452 \text{ nm}$, c'est-à-dire dans le spectre visible. Lors de l'excitation lumineuse, un électron de la HOMO du complexe est transféré dans la LUMO. Le complexe excité, noté $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ possède alors deux orbitales comportant un électron célibataire. Pour retourner à l'état fondamental, l'espèce excitée $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ peut se désactiver par des transferts d'électrons à d'autres espèces (Schéma 10).

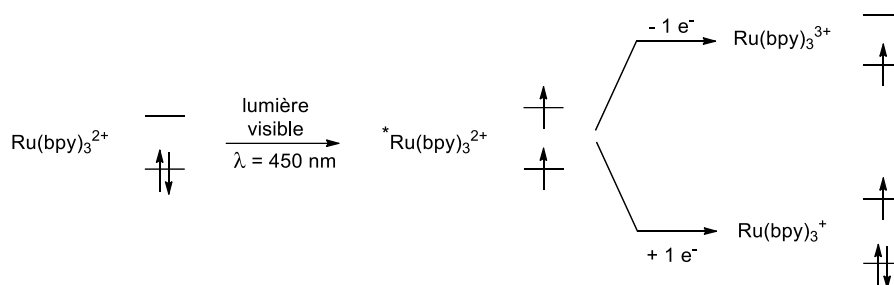


Schéma 10

Suivant la nature des espèces présentes dans le milieu et leurs potentiels d'oxydo-réduction, le photocatalyseur $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ peut se désactiver par « quench » oxydant ($^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ est oxydé) ou par « quench » réducteur ($^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ est réduit) (Schéma 11).

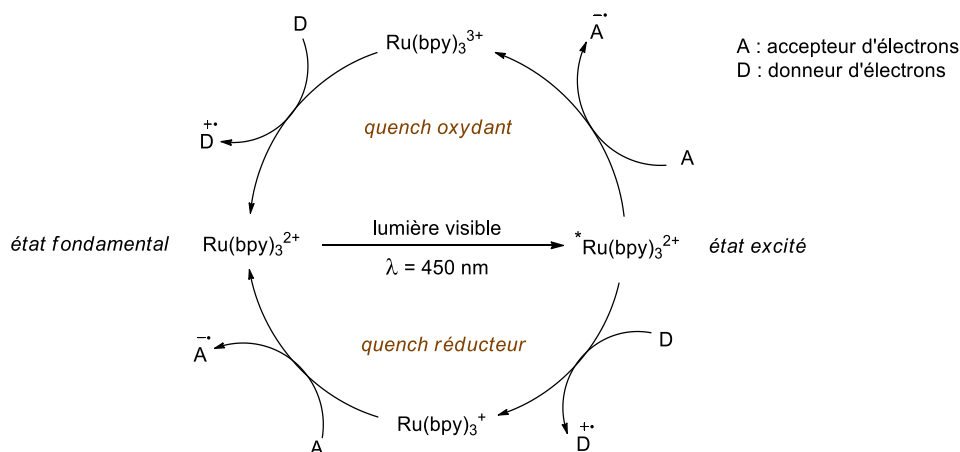


Schéma 11

Dans le cas du « quench » oxydant, $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ joue le rôle de réducteur en transférant un électron à un accepteur A pour former le radical anion $\text{A}^{\cdot-}$ et le complexe $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$. Ce dernier est un oxydant puissant capable de capter un électron d'un donneur D pour revenir à son état fondamental et continuer le cycle catalytique.

Dans le cas du « quench » réducteur, $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ joue cette fois-ci le rôle d'oxydant en capturant un électron provenant d'un donneur D pour former un radical cation et le complexe $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$. Ce dernier est un réducteur puissant capable de transférer un électron à un accepteur A pour revenir à son état fondamental afin de continuer le cycle catalytique.

Cette capacité d'agir en tant qu'oxydant ou réducteur peut être modulée suivant les besoins grâce au choix de ligands plus ou moins riches en électrons.

1.4. Stabilité et réactivité des radicaux

De manière générale, les radicaux dont la durée de vie est extrêmement courte ($t_{1/2} < 1$ ms) sont des radicaux transitoires hautement réactifs. Deux radicaux peuvent réagir ensemble et perdre leur caractère radicalaire dans des réactions de dimérisation ou de dismutation (Schéma 12).

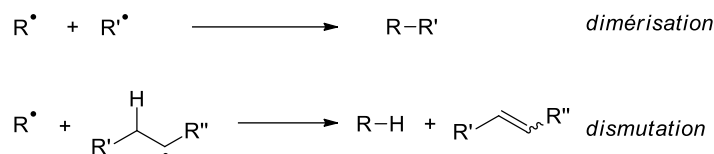


Schéma 12

Le caractère radicalaire peut également être perdu lors de réactions de transferts mono-électroniques, c'est-à-dire quand le radical capte ou perd un électron (Schéma 13).

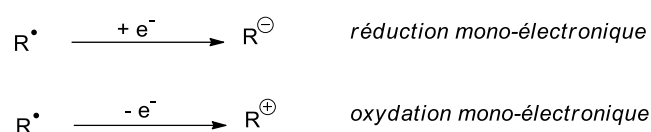


Schéma 13

Les radicaux sont également capables de réaliser différentes réactions élémentaires comme le transfert d'atome ou de groupe d'atomes. Ces réactions conduisent à la formation d'un nouveau radical, on parle alors d'étapes de propagation (Schéma 14).

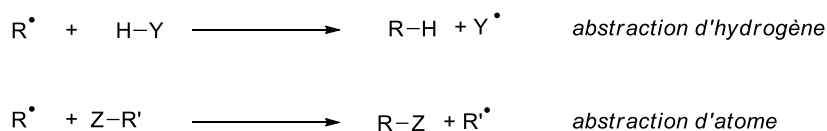


Schéma 14

Par ailleurs, ils peuvent réaliser des réactions d'addition dont les plus courantes et les plus utilisées sur le plan synthétique sont celles sur les oléfines. On peut aussi citer l'addition sur l'oxygène moléculaire (Schéma 15).

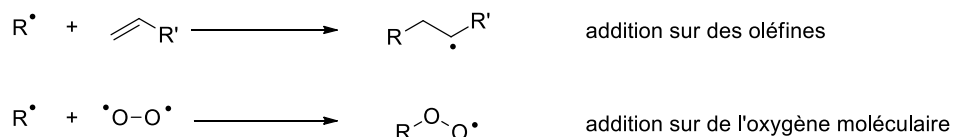


Schéma 15

Enfin, certains radicaux peuvent fragmenter dans des réactions de décarboxylation ou dans le cadre d'un équilibre avec la réaction d'addition par exemple (Schéma 16).

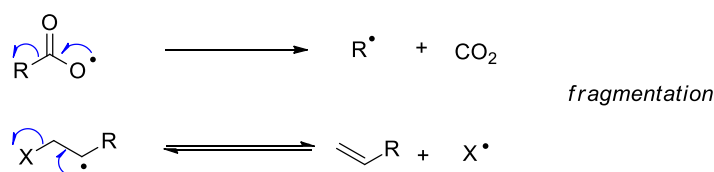


Schéma 16

Pour être utile à un chimiste de synthèse, un radical doit être suffisamment stabilisé pour être généré dans des conditions relativement douces et réagir de manière sélective, mais aussi suffisamment réactif pour réaliser la réaction souhaitée. La stabilité d'un radical est inversement proportionnelle à l'énergie nécessaire à la rupture de liaison pour le former. Cette énergie de dissociation est appelée BDE (*Bond Dissociation Energy*). De même que pour les carbocations, les principaux facteurs thermodynamiques impactant la stabilité des radicaux sont les phénomènes de mésomérie et d'hyperconjugaison (Schéma 17).

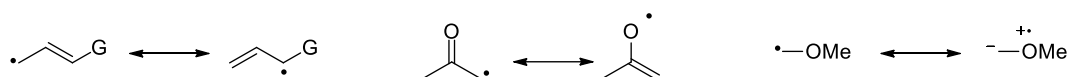


Schéma 17 : Stabilisation des radicaux par mésomérie

L'hyperconjugaison est un recouvrement entre l'orbitale p semi-pleine du radical et une orbitale s d'une liaison C-H par exemple. Ce phénomène d'hyperconjugaison permet une stabilisation. Cela explique pourquoi les radicaux tertiaires sont plus stabilisés que les radicaux secondaires et primaires (Schéma 18).

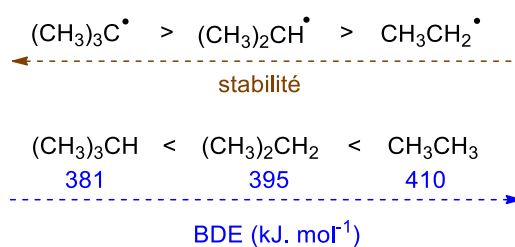
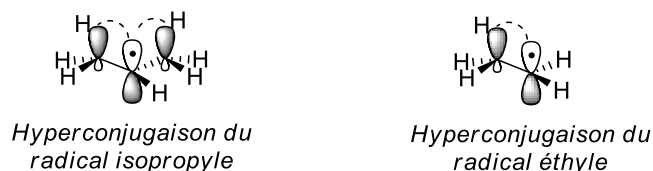


Schéma 18 : Stabilisation des radicaux par hyperconjugaison

L'hybridation du radical a également une influence sur cette stabilité. Puisqu'il est plus facile de rompre de manière homolytique une liaison C-H hybridée sp^3 qu'une liaison hybridée sp ou sp^2 , les radicaux vinyliques et aryliques sont hauts en énergie et peu stabilisés. Cela explique pourquoi la BDE de liaison C-H du benzène est de 112 kcal.mol⁻¹ contre 91 kcal.mol⁻¹ pour l'isobutane.

La stabilité des radicaux dépend parfois aussi d'un facteur cinétique : l'encombrement stérique. En effet, la durée de vie des radicaux fortement encombrés comme le radical triphénylméthyle est suffisamment longue pour que ce radical puisse être observé.

L'addition de radicaux sur des systèmes insaturés et en particulier sur les oléfines est favorisée car l'énergie des liaisons σ formées est supérieure à celle des liaisons rompues lors de la réaction. Ainsi, un grand nombre de réactions radicalaires ont été développées sur les oléfines et ces travaux ont fait l'objet de plusieurs revues.^{6,14,15}

L'orbitale moléculaire occupée par l'électron célibataire est appelée SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital). Il s'agit de l'orbitale la plus haute en énergie du radical. Un radical possède un caractère ambident, c'est-à-dire qu'il peut réagir soit avec des espèces nucléophiles, soit avec des espèces électrophiles.

Un radical électrophile possédant des substituants électroattracteurs voit sa SOMO baisser en énergie. Une oléfine riche en électrons possède une HOMO plus haute en énergie. Par conséquent, l'écart d'énergie entre la SOMO et la HOMO est plus faible et l'interaction entre ces deux orbitales est donc meilleure (Schéma 19). La réaction d'addition d'un radical électrophile est donc plus rapide sur une oléfine riche en électrons que sur une oléfine appauvrie en électrons.

interaction SOMO/HOMO

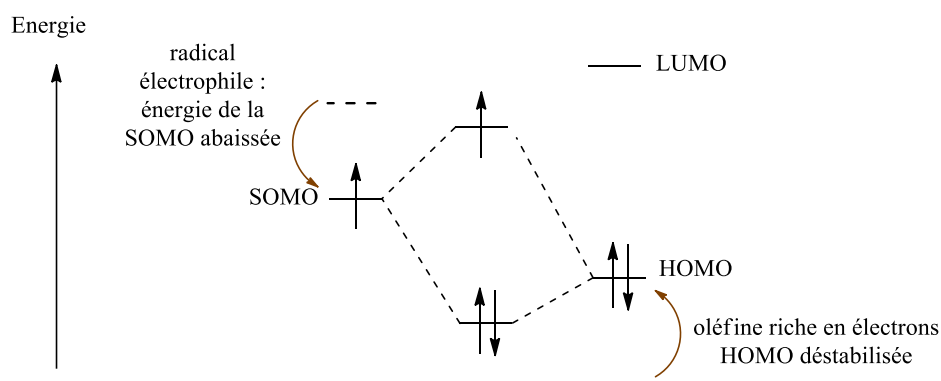


Schéma 19 : Interaction SOMO/HOMO

De la même manière, un radical nucléophile possédant des substituants électrodonneurs voit sa SOMO augmenter en énergie. L'interaction de la SOMO du radical avec la LUMO d'une oléfine appauvrie en électrons est donc favorisée (Schéma 20). Un radical nucléophile réagit donc plus facilement avec des oléfines appauvries en électrons.

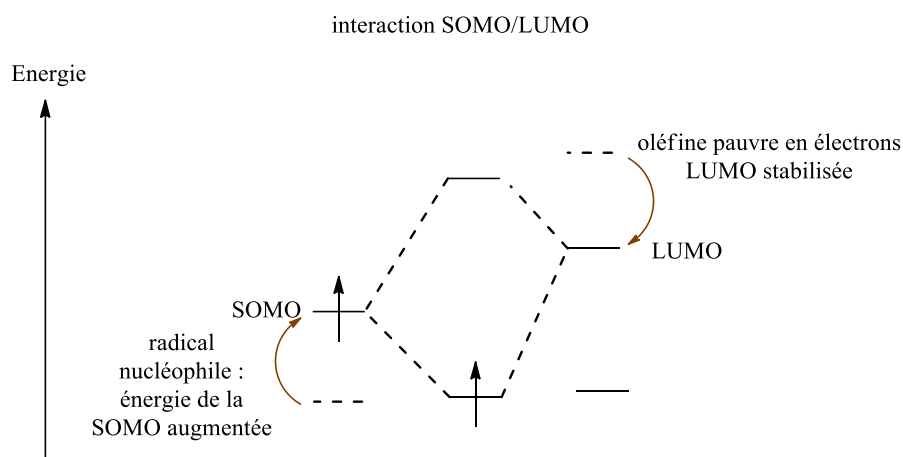


Schéma 20 : Interaction SOMO/LUMO

Ainsi, il appartient au chimiste de choisir la nature des substituants présents sur l'oléfine et sur l'espèce radicalaire afin de favoriser la cinétique de la réaction souhaitée et limiter les réactions secondaires. Dans le cas de substrats énamides qui sont des oléfines enrichies en électrons par l'effet π -donneur de l'atome d'azote, il est donc préférable de choisir des radicaux électrophiles.

2. Objectifs

L'objectif du projet de thèse est d'accéder rapidement à de la diversité moléculaire grâce à la fonctionnalisation d'énamides par addition d'espèces radicalaires. En choisissant les conditions de réactions, nous espérons avoir accès soit aux composés difonctionnalisés par addition d'un nucléophile sur l'ion iminium intermédiaire, soit obtenir les énamides β -fonctionnalisés après une deuxième étape de réaction d'élimination du proton en position β (Schéma 21).

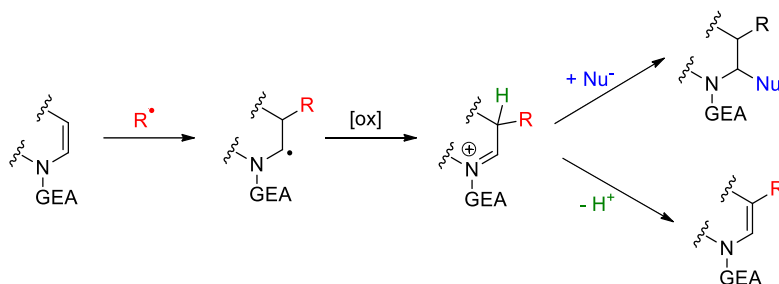


Schéma 21

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la synthèse d'énamides non aromatiques originaux et variés. Par la suite, nous fonctionnaliserons ces énamides de manière régiosélective en absence de métaux nobles, onéreux et peu abondants.

Pour commencer, nous nous focaliserons sur l'azidation régio- et diastérosélective d'énamides en utilisant des réactifs d'iode hypervalent. Dans le but de développer des méthodologies de synthèse éco-

compatibles, nous utiliserons une catalyse au fer, un métal abondant et peu polluant. Nous porterons un intérêt particulier à la valorisation des structures obtenues par des réactions de post-fonctionnalisation afin d'accéder à une grande diversité moléculaire.

Ensuite, nous poursuivrons nos efforts dans l'utilisation d'une catalyse au fer pour introduire sur la position β d'énamides des groupements alkyles.

Enfin, dans le dernier chapitre de ma thèse, la chimie radicalaire des xanthates sera valorisée permettant de fonctionnaliser les énamides en absence de métaux.

Chapitre 1 : Synthèse d'énamides

1. Généralités sur les énamides

1.1. Présentation des énamides

L'ubiquité de l'azote dans les molécules du vivant rend particulièrement attractif le développement de plateformes azotées. Pour cela, les énamides sont des outils chimiques intéressants qui permettent d'accéder à de nombreuses fonctions moléculaires azotées grâce à leur réactivité particulière. Cette réactivité est due à l'effet π donneur de l'atome d'azote qui rend la double liaison C=C des énamides plus riche en électrons que les alcènes correspondants et induit des propriétés électroniques différentes sur les deux positions de la double liaison C=C. En effet, la position α (C2) est électrophile, tandis que la position β (C3) est nucléophile (Schéma 22).

Dans la suite de cette thèse, nous regrouperons les énamides, les ènecarbamates et ènesulfonamides sous le terme générique d'énamides.

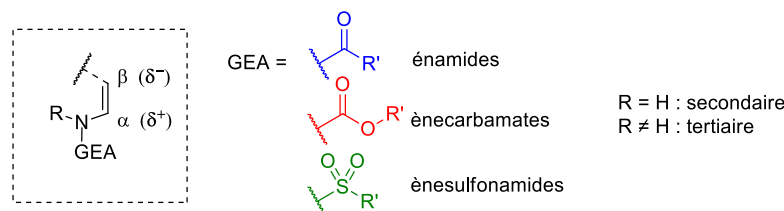


Schéma 22

1.2. Réactivité des énamides

Les énamides ont longtemps été délaissés au profit des énamines, plus riche en électrons et plus réactives ; toutefois la présence du groupement électroattracteur sur l'atome d'azote constitue un atout en augmentant significativement leur stabilité chimique. La variation de la nature du groupe protecteur plus ou moins électroattracteur sur l'atome d'azote permet de moduler les propriétés électroniques de l'énamide. Ces propriétés électroniques sont également fortement influencées par la nature secondaire ou tertiaire de l'énamide. Bien que moins puissante, la réactivité des énamides secondaires se rapproche de celle des énamines. En condition acide de Lewis ou de Brønsted, les énamides secondaires sont en équilibre avec la forme imine correspondante (Schéma 23).

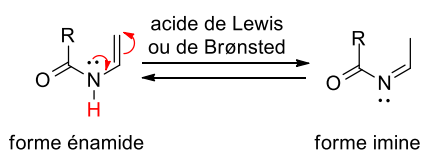


Schéma 23

Contrairement aux énamides secondaires, la réactivité des énamides tertiaires ne découle pas essentiellement de la structure aza-ène (C=C-N-H) de ces composés. Des analyses structurales réalisées par

l'équipe de Wang ont montré qu'il existait une conjugaison entre les deux formes de résonance I et II des énamides tertiaires (Schéma 24).¹⁶

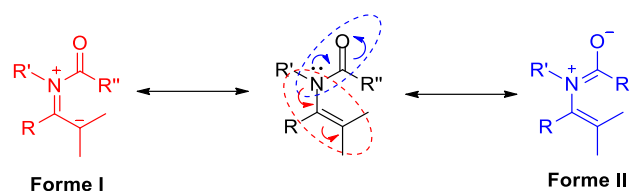


Schéma 24

Les auteurs ont émis l'hypothèse que les effets stériques et électroniques du groupement R' lié à l'atome d'azote ainsi que les conditions de réactions comme la polarité du solvant ou le pH du milieu permettent de favoriser la forme de résonance II ou la forme I plus nucléophile, offrant la possibilité de moduler la réactivité des énamides. Ils ont ensuite validé cette hypothèse en faisant réagir de manière intramoléculaire des énamides sur des époxydes pour former des produits différents suivant les conditions de réaction utilisées (Schéma 25).^{17,18}

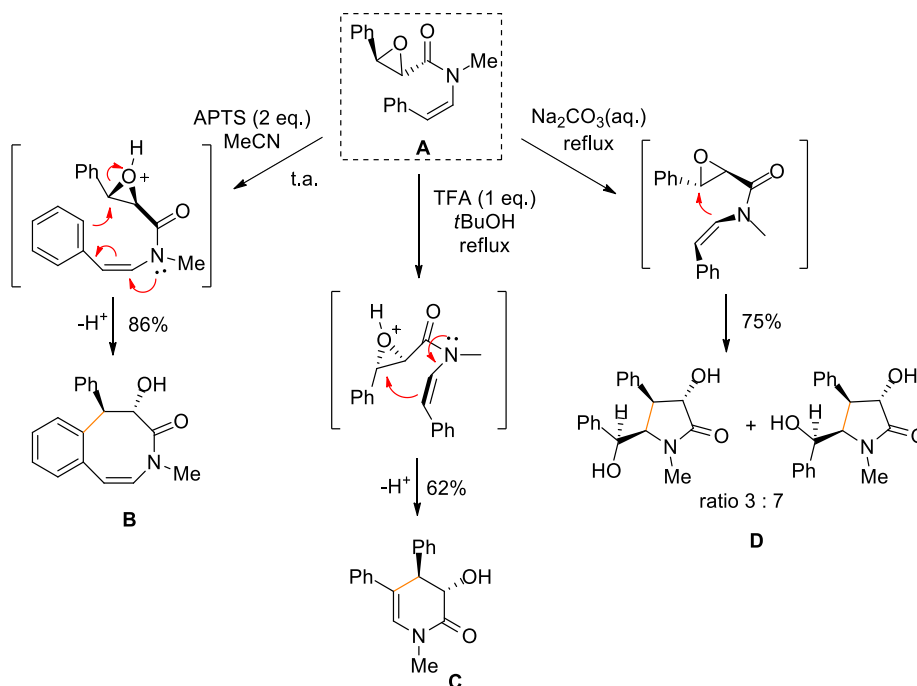


Schéma 25

En présence d'APTS dans l'acétonitrile, la délocalisation du doublet non liant de l'atome d'azote de l'énamide jusqu'au groupement phényle conduit à la formation de la ζ-calusenamide **B** avec un très bon rendement. En présence de TFA comme acide de Brønsted, l'énamide tertiaire **A** réagit en tant que nucléophile et attaque l'époxyde sur le carbone le plus substitué conduisant au nouvel énamide à 6 chaînons, la (-)-homoclausenamide **C**.

Lorsque de l'eau est présente dans le milieu, la double liaison C=C va se positionner de façon perpendiculaire au carboxamide conjugué et ainsi empêcher la délocalisation du doublet de l'atome d'azote.

Le composé **A** réagit alors comme un styrène, ce qui conduit à la formation du composé **D** sous la forme d'un mélange d'épimères avec un ratio 3 : 7. Ces travaux ont par la suite été élargis en faisant réagir les énamides tertiaires sur d'autres électrophiles comme des carbonyles¹⁹ ou des imines²⁰ (Schéma 26).

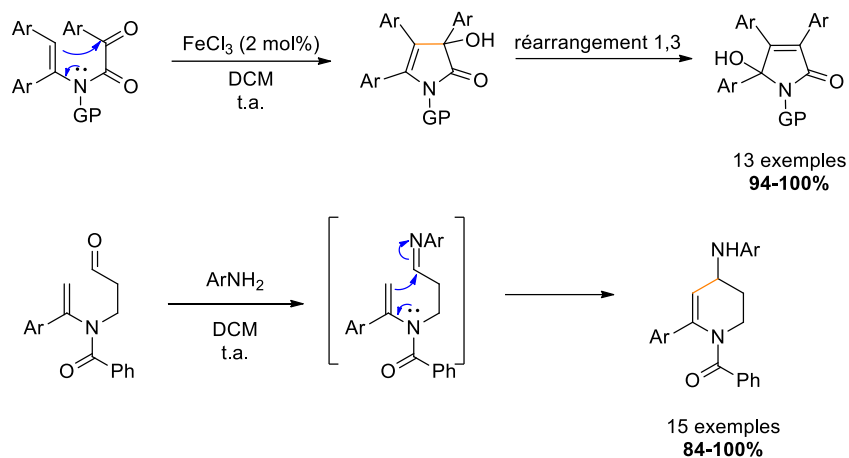


Schéma 26

1.3. Fonctionnalisation par chimie radicalaire

Nous avons vu dans la partie précédente l'efficacité des réactions d'additions de radicaux sur des oléfines. Les énamides sont des oléfines riches en électrons. Par conséquent, il est nécessaire de choisir des radicaux électrophiles pour réagir sur les énamides.

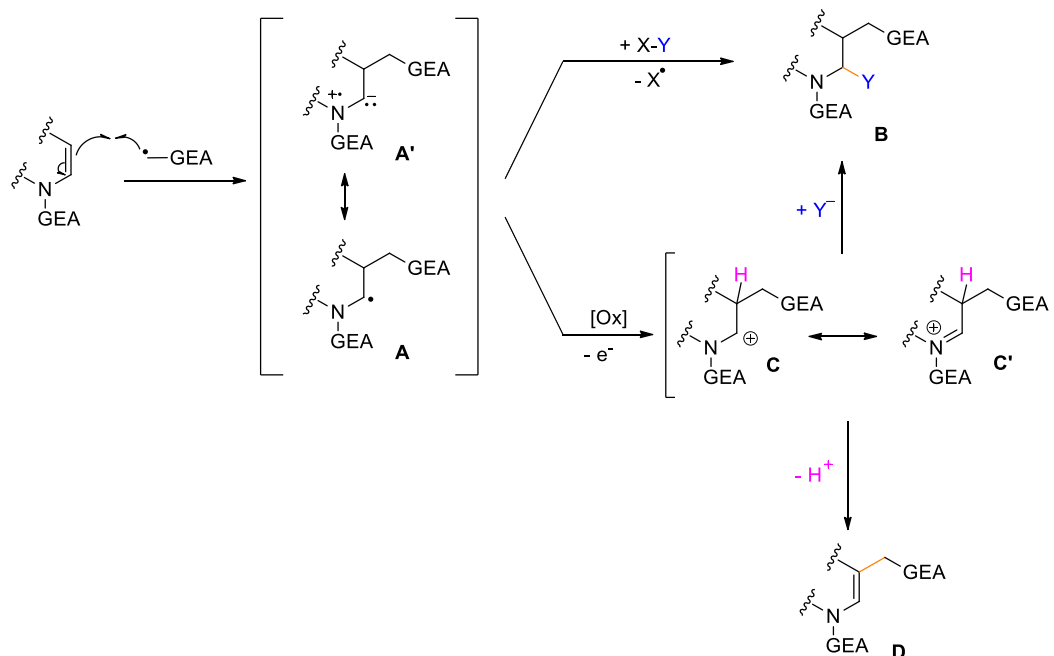


Schéma 27

La régiosélectivité de ces réactions est de type anti-Markovnikov due à la nucléophilie de la position β des énamides et à la stabilisation par mésomérie du radical généré en position α (Schéma 27). Ce radical **A** peut ensuite subir différentes transformations comme le transfert d'un groupement Y pour former le

composé difonctionnalisé **B** ou une oxydation mono-électronique conduisant à la formation d'un carbocation **C** et l'iminium **C'** par mésomérie. Celui-ci peut alors subir une addition nucléophile pour donner le composé difonctionnalisé **B** ou subir une déprotonation pour reformer un énamide **D**.

Les réactions d'addition radicalaire sur les énamides seront abordées plus en détail au sein des différents chapitres de ce manuscrit.

La richesse et la variété des réactions possibles sur les substrats énamides démontrent l'intérêt de l'étude de ces composés. Afin de profiter de cette réactivité, il est important de disposer de méthodes de synthèse rapides et efficaces d'accès à ces dérivés.

2. Synthèse d'énamides tertiaires

Les réactions conduisant à la formation d'énamides tertiaires peuvent être regroupées en six catégories principales : la déshydratation de *N*-hémiacétals (1), la réduction d'imides suivie d'une élimination (2), la déshalogénéation (3), les réactions de couplage pallado-catalysées sur des phosphates ou des triflates vinyliques (4), les couplages métallo-catalysés d'amines sur des alcènes ou alcynes (5) ou enfin les réactions d'hydrofonctionnalisation ou de difonctionnalisation d'ynamides (6) (Schéma 28).

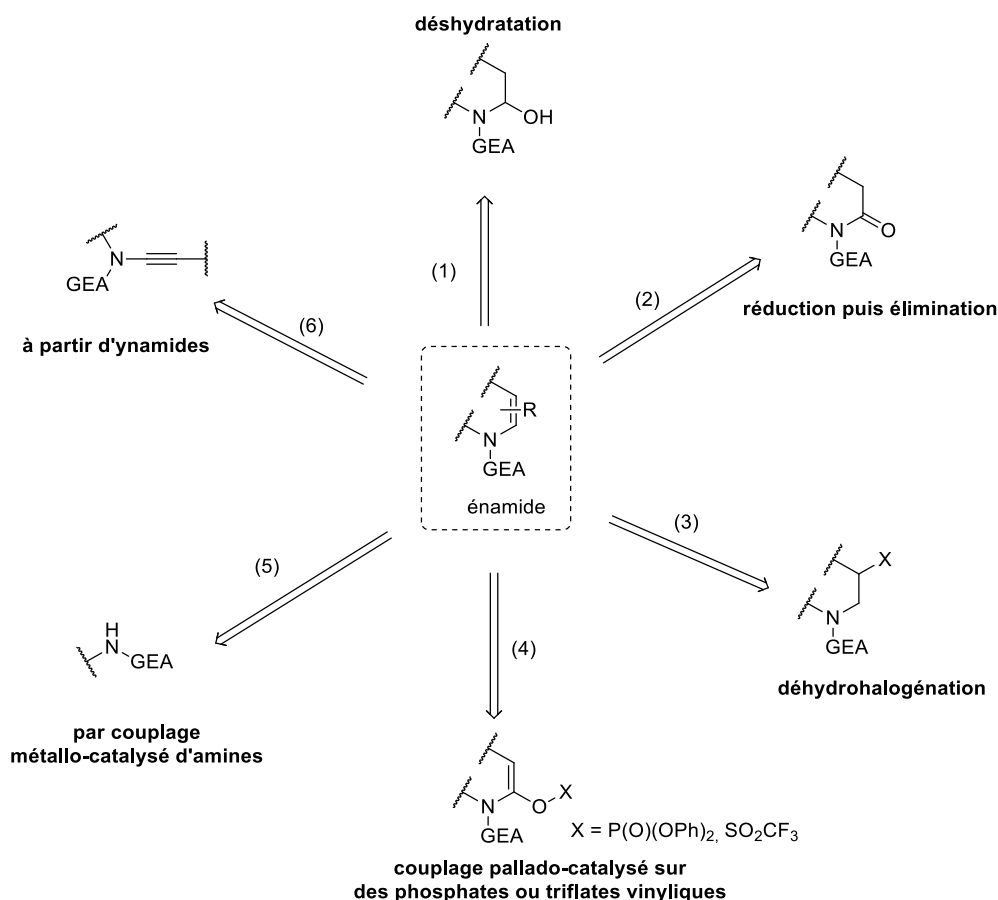


Schéma 28 : Principales voies d'accès aux énamides

2.1. Par déshydratation de N-hémiacétals

La première synthèse d'énamide a été réalisée en 1966 par déshydratation en milieu acide d'une pyrrolidone possédant une fonction hémiaminale (Schéma 29).²¹ Cette méthode a été utilisée par la suite pour la synthèse de diverses énamides cycliques.

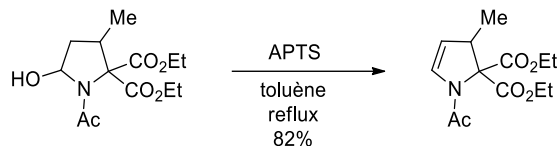


Schéma 29 : Synthèse d'énamides par déshydratation

2.2. Par réduction d'imides puis élimination

Une alternative consiste à réaliser la réduction d'un carbonyle à partir d'imides avant d'effectuer la réaction d'élimination. Les premiers exemples ont été réalisés en utilisant du DIBAL-H ou du NaBH₄ comme agents de réduction. L'hémiacétal formé est ensuite déshydraté en milieu acide. Une alternative monotope a été développée en utilisant du triéthylborohydrure de lithium commercialisé sous le nom de Super Hydride® pour réduire le carbonyle. L'intermédiaire obtenu subit une réaction d'élimination en présence de DMAP, de TFAA et de DIPEA pour fournir l'énamide correspondant (Schéma 30).²²

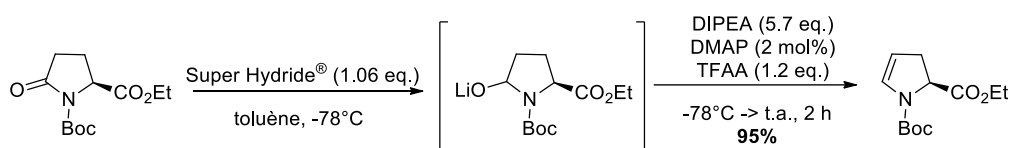


Schéma 30 : Synthèse d'énamides par réduction/élimination

Le mécanisme de cette élimination est présenté ci-dessous (Schéma 31). La DMAP réagit sur le TFAA pour donner l'espèce **B** très électrophile. L'attaque de l'alcoolate **A** sur cette espèce conduit à la formation de l'intermédiaire **C**, qui donne l'énamide attendu après déprotonation en présence de DIPEA.

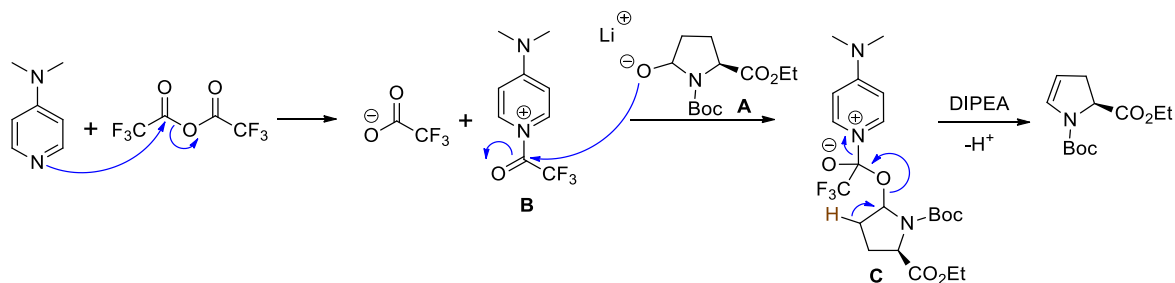


Schéma 31

2.3. Par élimination d'halogène

L'élimination d'un nucléofuge en position C3 en présence d'une base permet d'accéder à des énamides (Schéma 32).²³⁻²⁵ Les nucléofuges les plus communs sont les atomes de brome ou d'iode.

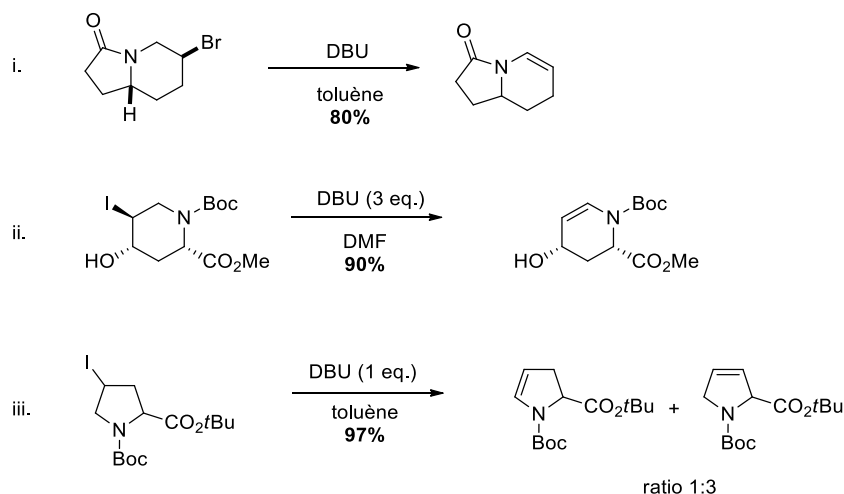


Schéma 32 : Synthèse d'énamides par élimination de HX

Cette réaction est compatible avec de nombreux groupes fonctionnels mais l'accès aux substrats halogénés est difficile. De plus dans certains cas un mélange de régioisomères est obtenu (Schéma 32, iii.).

2.4. Par couplage sur des phosphates ou triflates vinyliques

La principale voie d'accès aux phosphates et triflates vinyliques est la déprotonation d'un imide par une base forte pour obtenir l'énolate, puis de faire réagir cet énolate sur un électrophile adapté favorisant la O-alkylation (Schéma 33).²⁶

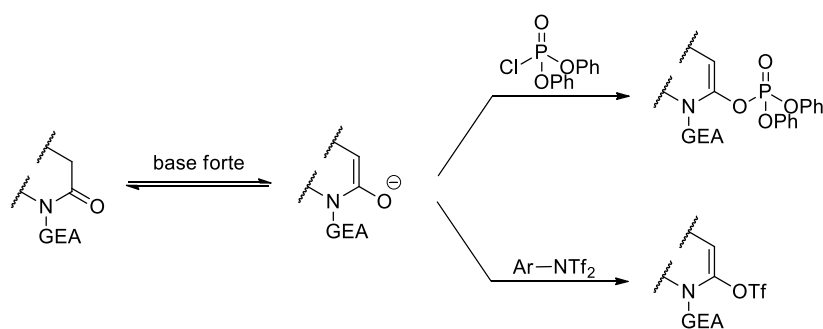


Schéma 33 : Synthèse de phosphates et triflates vinyliques

La plupart des phosphates vinyliques sont suffisamment stables pour être isolés. Ils peuvent ensuite être engagés dans des couplages pallado-catalysés pour offrir un accès à une grande variété d'énamides substitués en position α , notamment *via* des couplages de Suzuki,²⁷⁻³¹ de Sonogashira^{32, 33} ou de Stille³⁴ ou encore de réaliser une réaction de réduction³⁵ pour obtenir l'énamide non substitué (Schéma 34). Il est

également possible d'engager directement les phosphates vinyliques dans ces réactions de couplage sans purification, ce qui est un atout non négligeable dans le cas des composés les moins stables.

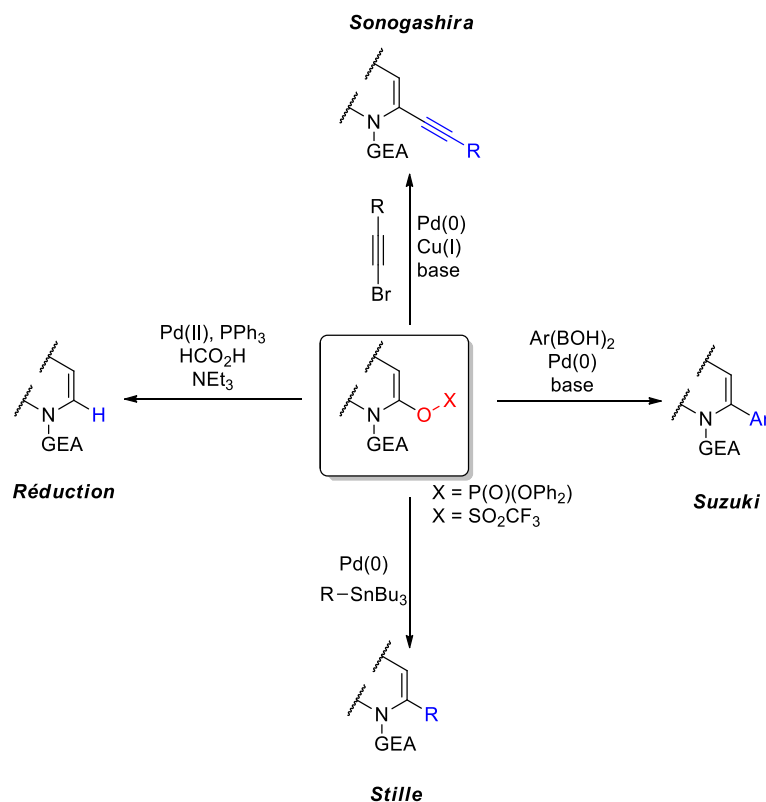


Schéma 34 : Synthèse d'énamides par réactions pallado-catalysées sur des phosphates vinyliques

2.5. Par couplage métallo-catalysé sur des amides

Les énamides peuvent également être obtenus par des réactions de couplage métallo-catalysés d'alcyènes ou d'alcènes sur des amides secondaires. Ces réactions ont fait l'objet de nombreux travaux et d'une revue.³⁶ Par souci de simplicité et de concision, nous ne présenterons dans cette partie que les grandes lignes de trois stratégies principales (Schéma 35).

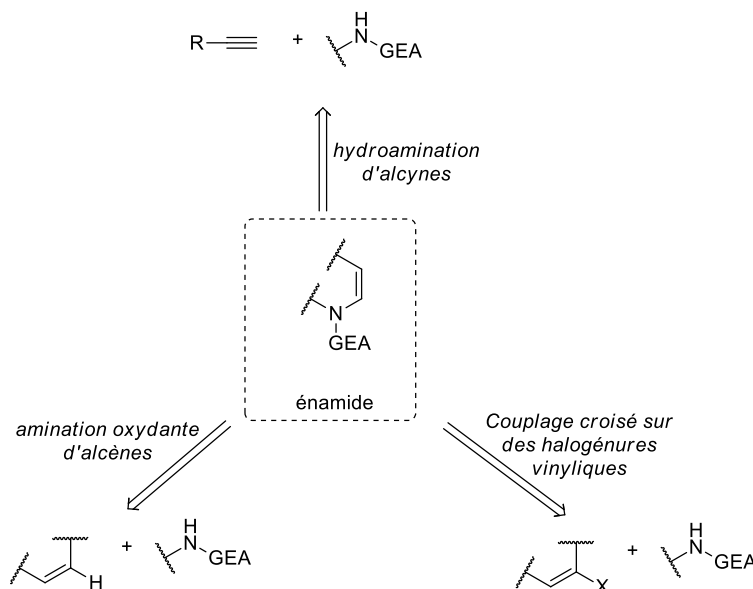


Schéma 35

a) Par hydroamidation d'alcynes

Alors qu'il existe un grand nombre de réactions permettant de réaliser l'hydroamidation d'alcyne donnant accès à des énamines, les réactions d'hydroamidation formant des énamides sont beaucoup moins nombreuses. Le premier exemple a été décrit par l'équipe de Watanabe en 1995 en utilisant une catalyse au ruthénium.³⁷ La réaction permet d'obtenir les énamides de stéréochimie E substitués en position β et ce avec de bons rendements. La réaction est cependant limitée au N-aryle énamides et aux alcynes terminaux et requiert des températures élevées (Schéma 36).

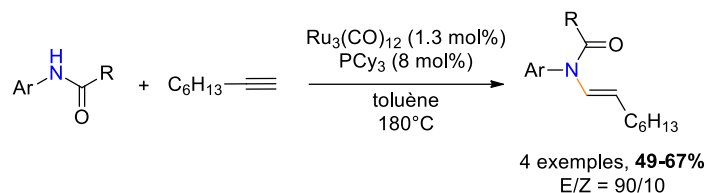


Schéma 36

Des énamides de stéréochimie Z ont été formés par hydroamidation anti-Markovnikov réalisée par l'équipe de Gooßen en utilisant également une catalyse au ruthénium. La stéréochimie Z est obtenue grâce à l'emploi d'un ligand plus riche en électrons et plus chélatant tel que le 1,4-bis(dicyclohexylphosphino)butane (dcypb). La réaction a lieu à une température modérée de 60°C et donne de meilleurs rendements en présence de triflate d'ytterbium comme acide de Lewis. En effet, l'acide de Lewis permet d'augmenter l'acidité du NH et de diminuer la nucléophilie de l'amide (Schéma 37).³⁸

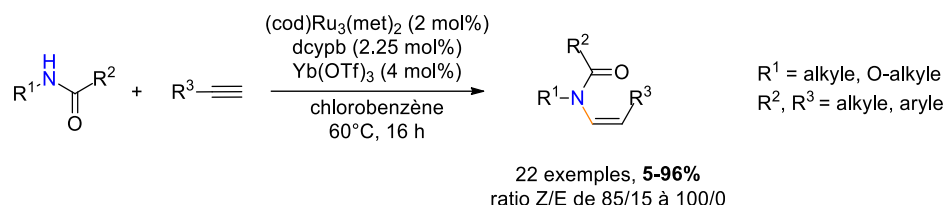


Schéma 37

Des travaux ultérieurs ont permis de développer des conditions permettant d'accéder sélectivement aux énamides de stéréochimie E ou Z. En effet, si la présence d'eau permet de favoriser l'isomère Z, réaliser la réaction en milieu anhydre et en présence de triéthylamine permet une isomérisation conduisant à l'isomère E. Cette stratégie a été appliquée à la synthèse de produits naturels : le Lansamide I et le Lansiumamide B.³⁹

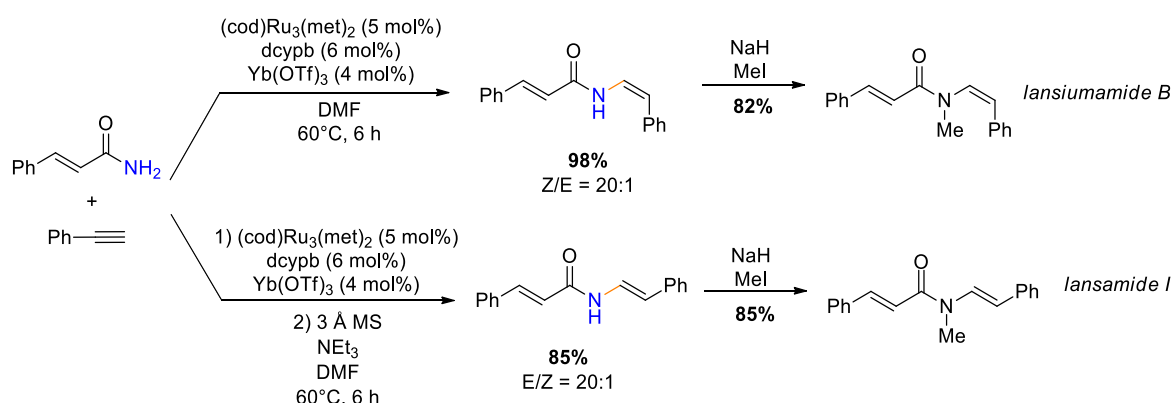


Schéma 38

b) Par couplage croisé entre amides et halogénures vinyliques

Les énamides tertiaires peuvent également être obtenus à partir d'amides secondaires par couplage de type Ullmann avec des halogénures vinyliques. Cette voie a été étudiée pour la première fois par Ogawa en couplant des amides ou des amidures potassiques avec des bromures vinyliques en présence d'une quantité stœchiométrique d'iodure de cuivre dans le HMPA au reflux (Schéma 39).⁴⁰

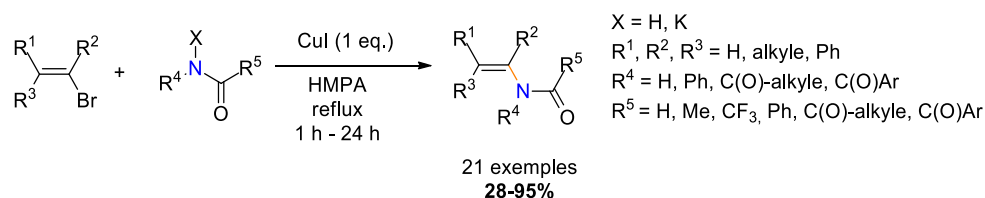


Schéma 39

En 2003, Buchwald a rapporté l'utilisation de ligands 1,2-diamine comme la DMEDA pour permettre de réaliser les réactions de couplages entre des amides et des vinyliques halogénés en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre (Schéma 40).⁴¹

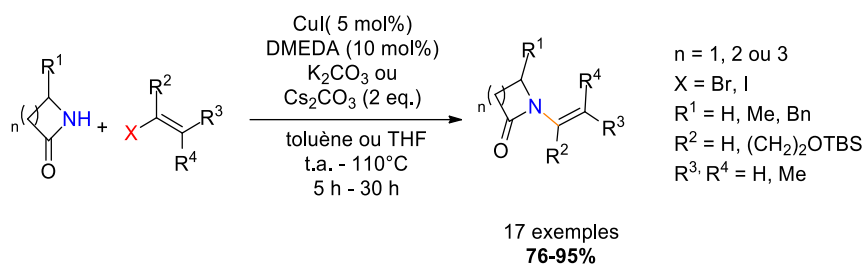


Schéma 40

Ces conditions ont constitué une avancée majeure dans le domaine et sont toujours parmi les plus utilisées. La réaction est peu sensible à la taille et au nombre de substituants portés par les vinyles halogénés. Cette étude est cependant limitée aux substrats de type lactames.

Une des limitations à cette stratégie de couplage est l'accès aux halogénures de vinyle. Pour pallier cette limitation, une méthode alternative intéressante utilisant des tosylates d'énol a été proposée par Klapars.⁴² Les tosylates d'énols sont facilement accessibles à partir de cétones en une étape. La réaction de couplage pallado-catalysé de ces composés avec des amides donne accès aux énamides correspondants avec de bons rendements (Schéma 41).

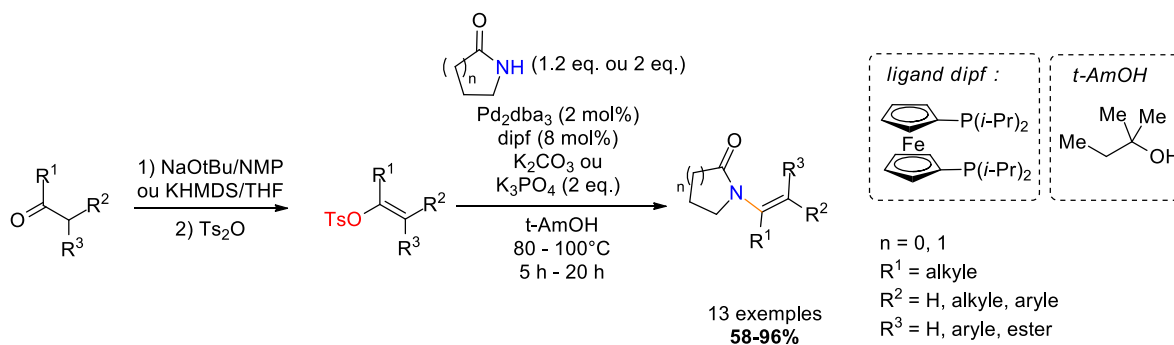


Schéma 41

Cette méthode souffre cependant de deux limitations importantes :

- Les tosylates d'énols doivent porter un groupement aryle ou un groupement électroattracteur en position β de la double liaison $\text{C}=\text{C}$.
- La réaction est limitée aux amides primaires ou aux lactames.

c) Par amidation oxydante d'alcènes

Une autre manière de contourner la difficulté d'accès aux vinyles halogénés est de réaliser un couplage oxydant entre un amide et une liaison C-H d'alcène. Cette réaction est possible grâce à une catalyse au palladium dans une réaction de type aza-Wacker (Schéma 42).

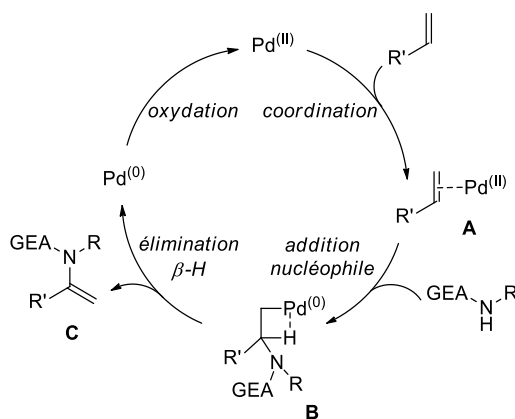


Schéma 42 : réaction aza-Wacker

La première étape est la coordination de la source de palladium (II) sur l'alcène. Cette espèce coordonnée **A** voit sa densité en électrons π diminuée, ce qui permet l'attaque nucléophile de l'amide conduisant à la formation de l'espèce **B**. Une élimination syn β -H permet de former l'énamide et libère une espèce de palladium (0) qui est ensuite oxydée par un oxydant externe pour régénérer l'espèce palladium (II).

Le premier exemple de formation d'énamide par couplage oxydant intermoléculaire a été décrit par Murahashi en 1992 grâce à un système catalytique Pd(II)/Cu(II) sous atmosphère d'oxygène.⁴³ La réaction permet d'obtenir les énammides de configuration E avec de bons rendements et une régiosélectivité anti-Markovnikov à partir d'amides et de carbamates cycliques ou acycliques (Schéma 43). La réaction est cependant limitée aux acrylates, énonés ou styrènes comme partenaires de couplage.

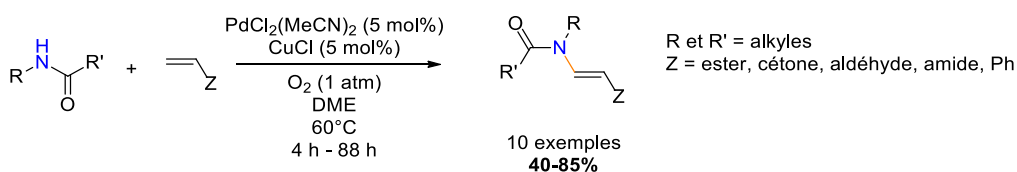


Schéma 43

Il a ensuite été montré qu'en utilisant des conditions similaires et en ajoutant une base comme la triéthylamine, la réaction permet la formation d'énammides avec une régiosélectivité Markovnikov et de bons rendements (Schéma 44).

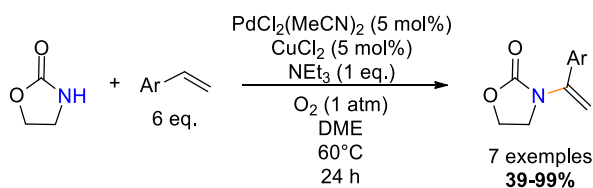
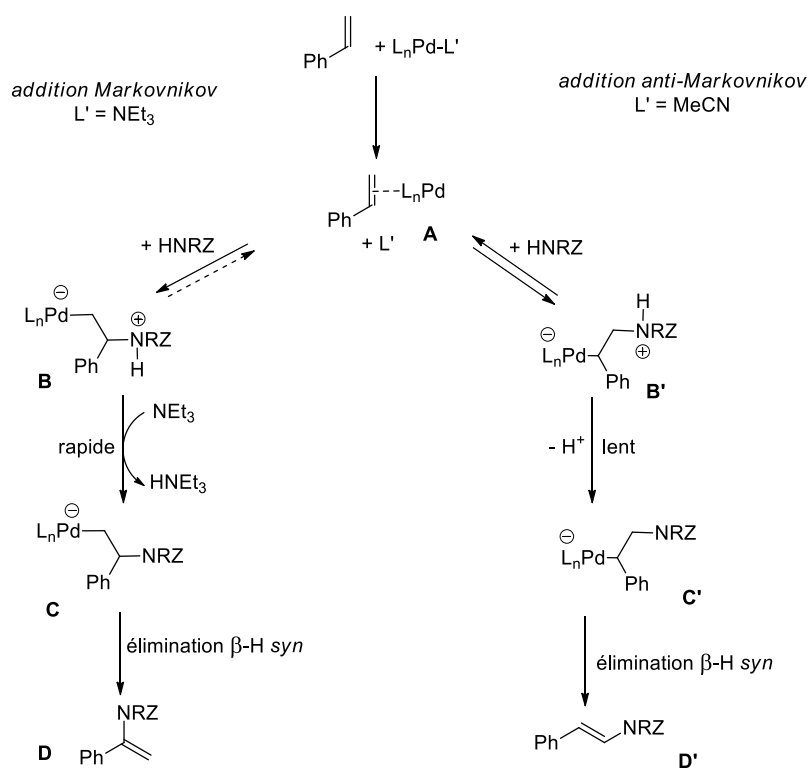


Schéma 44

Cette régiosélectivité différente s'explique par le mécanisme présenté ci-dessous.⁴⁴ Le palladium vient se coordonner au styrène pour former l'intermédiaire A. Celui-ci est en équilibre avec deux formes : le produit cinétique B et le produit thermodynamique B'.

En absence de base, la déprotonation est lente. L'équilibre avec l'espèce A favorise la formation du produit thermodynamique B'. En présence de base, la déprotonation rapide et irréversible de l'espèce zwitterionique B cinétiquement favorisée forme l'intermédiaire C qui mène au produit de régiosélectivité Markovnikov après élimination β -H syn. En absence de base, la déprotonation est lente. L'équilibre entre les formes B et B' se déplace donc en faveur du produit thermodynamique B'. Celui-ci donne l'espèce C' après déprotonation et l'élimination β -H syn conduit au produit thermodynamique de régiosélectivité anti-Markovnikov.



2.6. A partir d'ynamides

Les méthodes métallo-catalysées présentées précédemment consistent à créer la liaison C-N de l'énamide. Une autre approche consiste à préparer les énammides à partir des ynamides par des réactions de carbométallation (Schéma 46).

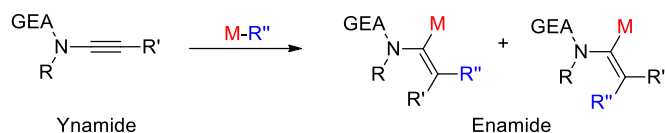


Schéma 46

De nombreux métaux ont été utilisés pour réaliser cette réaction : le cuivre, le magnésium, le lithium, le palladium, l'étain ou le zinc.⁴⁵ Dans cette partie nous ne présenterons que quelques exemples sélectionnés.

L'équipe de Lam a décrit la synthèse d'énamides polysubstitués par carbozincation d'ynamides à l'aide d'une catalyse au rhodium en utilisant des organozinciques commerciaux (Schéma 47, i.).⁴⁶ La réaction permet d'obtenir les produits d'addition *syn* avec une bonne régiosélectivité en faveur de l'isomère substitué en position β sur les substrats ynamides protégés par un lactame cyclique. Les ynamides protégés par des lactames acycliques conduisent cependant à un mélange de régioisomères (Schéma 47, ii.).

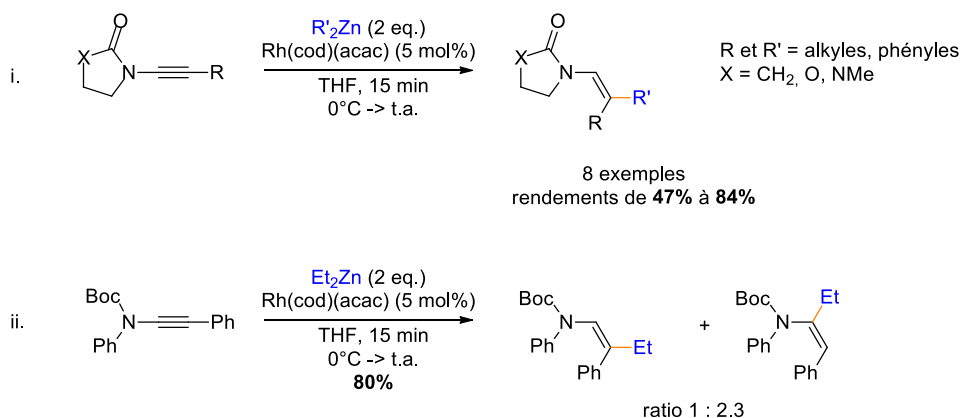


Schéma 47 : carbozincation d'ynamides catalysée au rhodium

Les auteurs ont proposé le mécanisme suivant : la réaction du catalyseur au rhodium avec l'organozincique génère l'espèce organorhodium **A**. L'espèce alcénylrhodium **B** est formée après la carbométallation *syn* dirigée par le carbonyle présent sur l'ynamide. Cette étape explique la régiosélectivité et la diastéréosélectivité observés lors de la réaction. L'espèce **B** subit ensuite une transmétallation qui conduit à la formation de l'alcénylzincique **C** conduisant au produit final après hydrolyse de la réaction (Schéma 48).

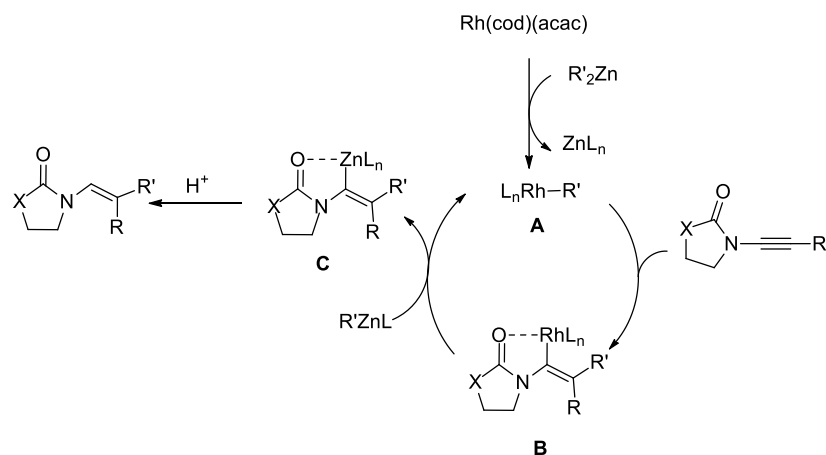


Schéma 48 : Mécanisme proposé de la carbozincation d'énamides

Le passage par l'intermédiaire organozincique **C** implique qu'il est possible de créer une nouvelle liaison C-C, ce que les auteurs ont effectué grâce à des couplages de Negishi ou par acylation en présence de chlorure de benzoyle (Schéma 49).

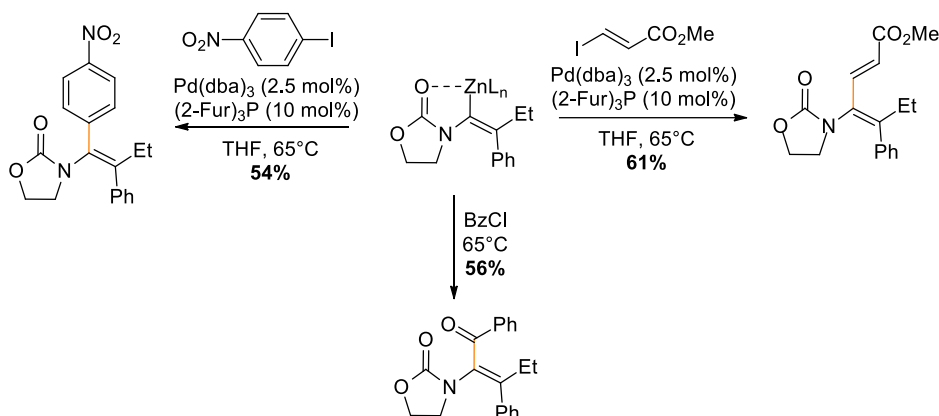


Schéma 49 : Réactions sur l'intermédiaire alcénylzincique

Par la suite, des travaux réalisés par notre équipe en collaboration avec celles de C. Gosmini et M. Durandetti ont permis de remplacer avantageusement le rhodium par l'utilisation d'une catalyse au cobalt pour réaliser la carbozincation d'ynamides (Schéma 50).⁴⁷ La présence d'un groupement protecteur volumineux sur l'atome d'azote de l'ynamide permet une excellente régiosélectivité en faveur de l'énamide β -substitué. De plus, un seul stéréoisomère résultant de l'addition *syn* est isolé.

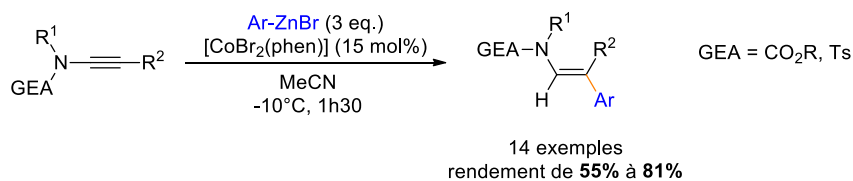


Schéma 50

D'un point de vue mécanistique, la réaction débute par une transmétallation entre l'arylzincique et le catalyseur de cobalt (I) pour générer l'espèce arylcobalt (I) **A**. L'insertion de l'ynamide sur cette espèce **A** permet la formation de l'intermédiaire **C**. La transmétallation entre **C** et le réactif arylzincique en excès permet d'obtenir un l'intermédiaire **D** et de régénérer l'espèce arylcobalt.

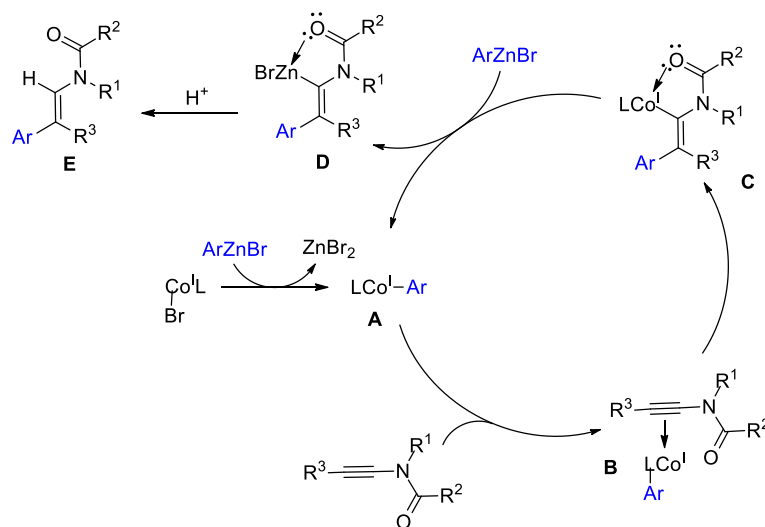


Schéma 51

La bonne régiosélectivité et la bonne stéréosélectivité observées s'expliquent par la coordination de l'atome d'oxygène du groupement protecteur de l'azote de l'ynamide sur l'espèce métallique. L'intermédiaire **D** est finalement protoné, conduisant à la formation de l'énamide **E** (Schéma 51).

De manière concomitante, l'équipe de Feray a employé de l'iodure de cuivre (I) ou du chlorure de fer (II) en absence de ligand pour promouvoir la transformation (Schéma 52).⁴⁸ La réaction aboutit à la formation d'énamides substitués sur la position β avec une régio- et une stéréosélectivité totales. Les expériences réalisées ont montré que le choix du catalyseur optimal entre CuI et FeCl_2 dépend du substrat.

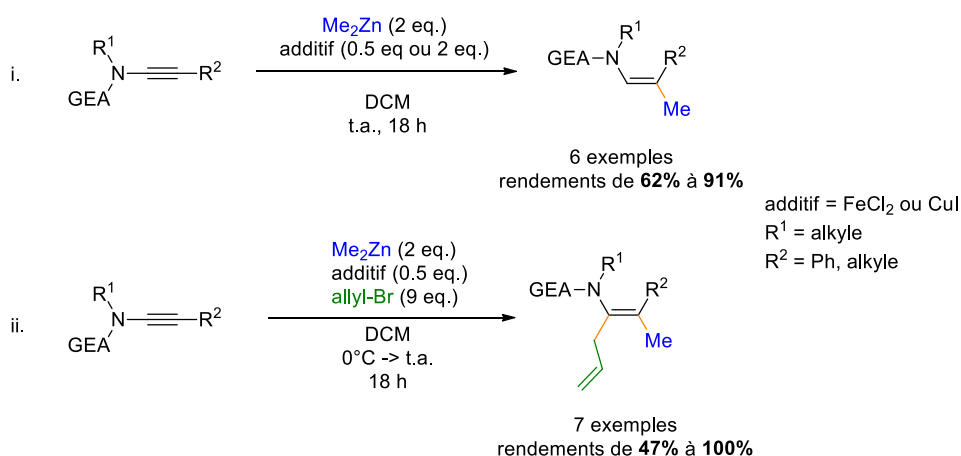


Schéma 52

De manière intéressante, les auteurs ont synthétisé des énamides tétrasubstitués suivant un procédé monotope. L'ajout d'un large excès de bromure d'allyle dans le milieu permet en effet d'obtenir le produit

de carbo-allylation avec de très bons rendements (Schéma 52, ii.). Le mécanisme de la réaction proposé est similaire à celui décrit lors de la catalyse au cobalt (Schéma 51). La régiosélectivité et la diastéréosélectivité s'expliquent par la coordination de l'atome d'oxygène présent sur l'ynamide au métal, ce qui oriente la carbométallation *syn*.

En plus des réactions de carbométallation, des travaux ont permis de synthétiser des énamides silylés en position β par silylmétallation. Le premier exemple a été publié en 2008 par l'équipe de Oshima.⁴⁹ L'ynamide est mis en présence d'un large excès du réactif R^3SiCu (3 équivalents) dans un mélange THF/HMPA à $-60^\circ C$. Ces conditions permettent l'introduction du groupement silylé sur la position en β de l'atome (Schéma 53). Comme dans les exemples précédents, cette régiosélectivité est liée à l'effet directeur du groupement électroattracteur présent sur l'atome d'azote de l'ynamide.

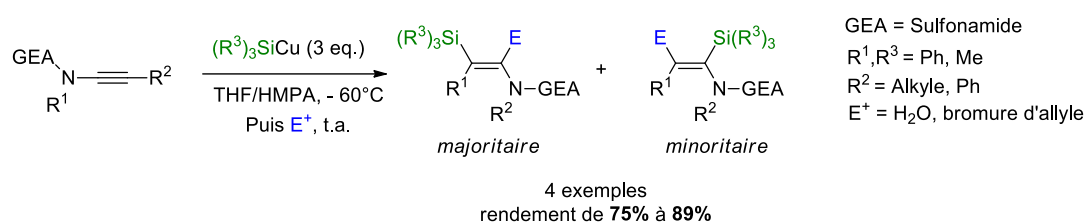


Schéma 53

L'influence du groupement terminal a été soulevée par les auteurs. La présence d'un groupement volumineux de type phényle permet d'obtenir une régiosélectivité exclusivement β , tandis qu'un groupement peu volumineux comme un méthyle conduit à la formation d'une faible quantité du régioisomère α . Lors de la réaction, l'intermédiaire vinyle-cuivre peut être piégé par un électrophile afin d'accéder à des énamides tétrasubstitués.

En présence de tris(triméthylsilyl)silane, l'équipe de Perez-Luna a décrit la silylzincation *trans* sur des ynamides terminaux. Le traitement de l'espèce zincique formée par un excès d'un électrophile en présence de $CuCN.LiCl$ permet d'isoler des β -silylénamides α -substitués (Schéma 54).^{50, 51}

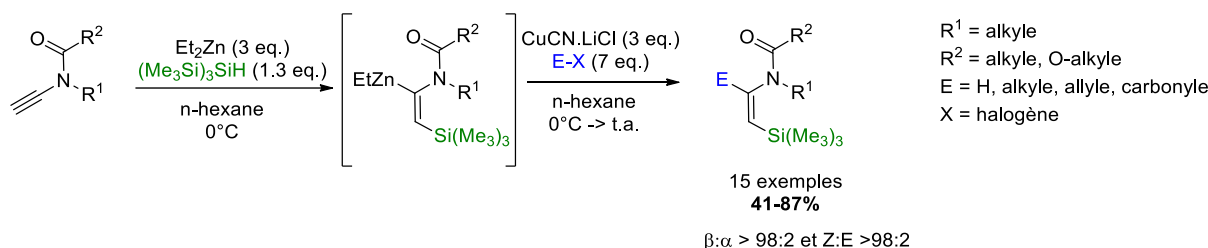


Schéma 54

La stéréosélectivité *trans* de la réaction fournissant les énamides *Z* s'explique par le mécanisme radicalaire de cette transformation (Schéma 55).

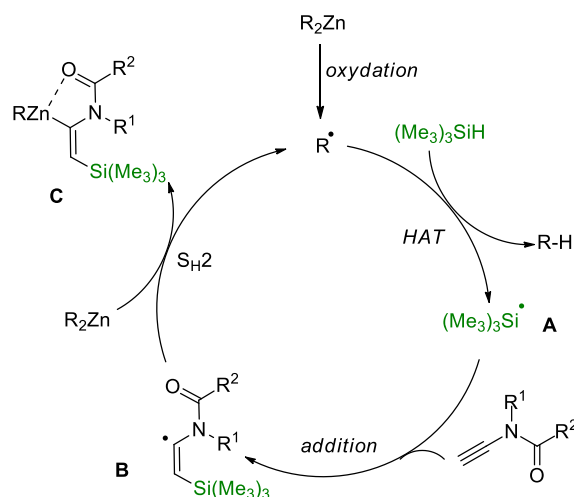


Schéma 55

Tout d'abord, l'espèce organozincique génère un radical $R^\bullet$ qui réagit avec le silane par transfert d'hydrogène (HAT : *hydrogen atom transfer*) pour générer le radical **A**. Ce radical s'additionne sur l'ynamide pour conduire à la formation de l'intermédiaire radicalaire **B** de géométrie Z. Celui-ci réagit avec l'organozincique par substitution homolytique (S_{H2}) pour donner le composé β -silylénamides α -métallé **C** et régénère le radical $R^\bullet$ qui permet de propager la chaîne radicalaire.

3. Résultats et discussions

3.1. Objectifs

Dans cette partie, nous nous attacherons à décrire la synthèse des énamides tertiaires utilisés dans les différentes études méthodologiques décrites dans la suite de cette thèse. Notre approche s'est basée sur deux méthodes de conversions d'imides en énamides présentées dans la partie précédente (Schéma 56) :

- la réaction de réduction de l'imide suivie d'une élimination
- une réaction de couplage croisé sur un phosphate vinylique

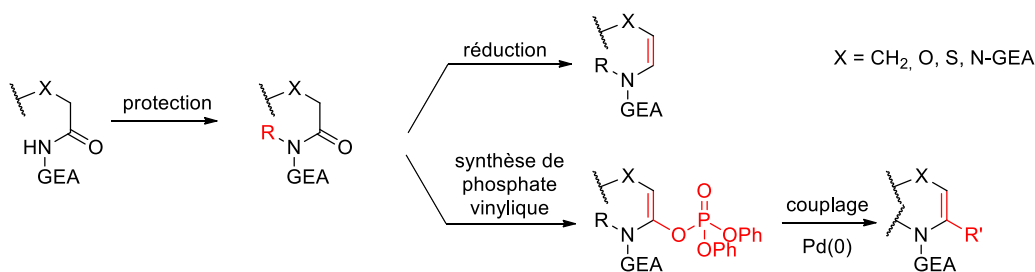


Schéma 56

3.2. Synthèse d'endo-énamides

Afin de couvrir un large espace chimique, nous avons souhaité synthétiser des énamides portant des groupements fonctionnels variés. Pour cela nous avons réalisé une substitution de type S_N2 avec des dérivés bromés sur le succinimide ou le glutarimide selon un mode opératoire décrit et utilisé communément dans notre équipe. Ces imides substitués ont ensuite été transformés en énamides par réaction de réduction puis élimination ou par couplage pallado-catalysé sur les phosphates vinyliques correspondants.

a) Par réduction/élimination

Pour synthétiser les endo-énamides cycliques non substitués en positions C2 et C3, nous avons utilisé la méthode de réduction des imides correspondant en utilisant du Super Hydride®, suivie de l'élimination. Cette méthode est en effet la plus rapide car elle permet d'obtenir les énamides en seulement deux étapes à partir du glutarimide ou du succinimide commerciaux (Schéma 57).

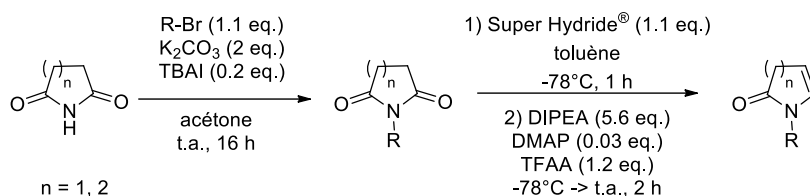


Schéma 57

Entrées	Imides	Rendements imides	Enamides	Rendements énamides	Rendements sur 2 étapes
1		96%		60%	58%
2		26%		66%	17%
3		5% 32% ^[a]		21%	7%
4		91%		61%	50%
5		85%		62%	53%

6		92%		42%	39%
---	---	-----	---	-----	-----

[a] : conditions : Glutarimide + NaH (1.3 eq.) dans le DMF 30 min à 0°C, puis ajout R-Br (5 eq.) et chauffage à 60°C pendant 6 h.

Tableau 2

Lors de la réaction de substitution S_N2 du glutarimide par la chaîne bromée, nous observons soit des rendements très élevés (Tableau 2, entrées 1, 4 et 5), soit des rendements faibles (entrée 2 et 3), selon la longueur de la chaîne que l'on souhaite introduire sur le glutarimide. Cette différence s'explique probablement par la compétition entre la S_N2 permettant la formation du produit et l'élimination E_2 qui consomme le composé halogéné. Pour augmenter le rendement, nous avons utilisé des conditions de la littérature⁵² qui utilisent 5 équivalents de 1,2-dibromoéthane et du NaH comme base, ce qui nous a permis d'obtenir le produit **3** avec un rendement modeste de 32% suffisant pour continuer la synthèse (entrée 3).

La réaction de réduction en énamide fonctionne quant à elle avec des rendements satisfaisants de l'ordre de 60% sur tous les imides protégés pour donner les endo-énamides souhaités sauf pour le composé **16** (entrée 3). Ce rendement plus faible est probablement en lien avec la faible stabilité de cet énamide qui se dégrade rapidement sous air à 4°C.

Dans le cas de la réduction du *N*-benzylsuccinimide **6** (entrée 6), une isomérisation de la double liaison C=C conduit à la formation du 1-benzyl-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one **19** (Schéma 58).^{53, 54}

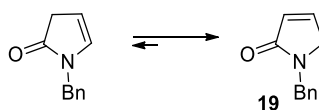


Schéma 58

L'hydrolyse de l'ester de l'énamide **18** a permis d'obtenir l'acide carboxylique **20** correspondant avec un excellent rendement. Nous avons cependant observé une dégradation rapide du composé lors de sa conservation sous air à 4°C (Schéma 59).

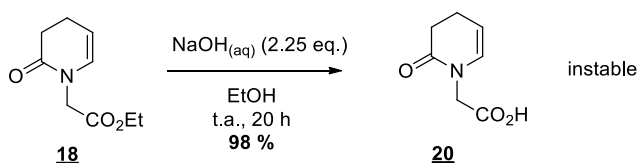
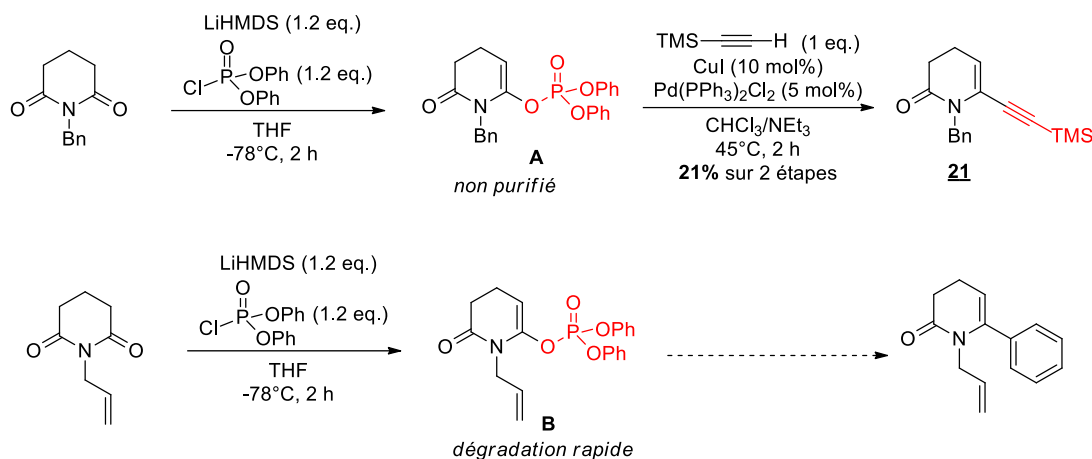


Schéma 59

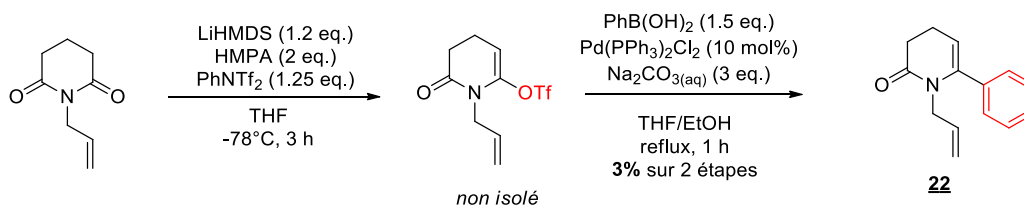
b) Par couplage pallado-catalysé sur des phosphates vinyliques

Afin d'accéder à des endo-énamides cycliques substitués en position 2, nous avons effectué des réactions de couplages sur des phosphates vinyliques préparés à partir d'imides (Schéma 60).



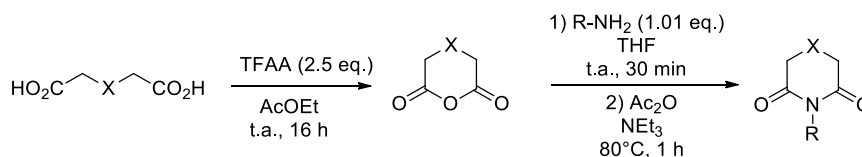
Certains phosphates vinyliques sont connus pour se dégrader rapidement, notamment sur silice, pour reformer l'imide de départ.⁵⁵ C'est pourquoi l'intermédiaire **A** a été engagé rapidement dans un couplage de Sonogashira après une simple extraction liquide-liquide pour donner le produit **21** avec un rendement modeste sur deux étapes. Le phosphate vinylique **B** s'est malheureusement totalement dégradé lors du traitement aqueux. Une analyse RMN ¹H du brut réactionnel a mis en évidence la présence d'imide de départ.

Face au manque de stabilité de ce phosphate vinylique, nous avons décidé de synthétiser le triflate vinylique que nous avons engagé directement sans purification dans un couplage de Suzuki. Le produit **22** attendu a été obtenu avec un rendement très faible de 3% sur deux étapes (Schéma 61).



3.4. Synthèse d'endo-énamides possédant un hétéroatome en position 4

Afin de diversifier encore les endo-énamides à notre disposition, nous avons transformé des dérivés de l'acide diglycolique en anhydrides correspondants avant de les faire réagir avec des amines primaires pour obtenir les imides après addition et déshydratation (Schéma 62).⁵⁶

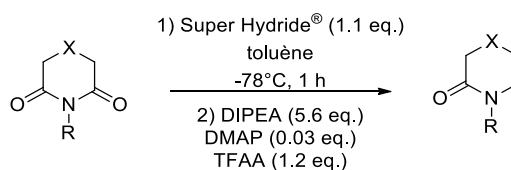


Entrées	Substrats	Produits anhydrides	Rendements	Produits imides	Rendements
1			97%		59%
2					85%
3			82%		60%
4			72%		57%

 Tableau 3 : Synthèse des imides 10-13 possédant un hétéroatome en position 4

La réaction à partir de l'acide glycolique ou des analogues soufrés et azotés permet de former les anhydrides correspondant avec d'excellents rendements (Tableau 3). L'addition d'amines primaires sur ces anhydrides suivie de la déshydratation en présence de triéthylamine et d'anhydride acétique permet d'obtenir les imides désirés avec des rendements modérés.

Nous avons ensuite transformé les imides obtenus en énamides selon la même procédure de réduction/élimination que celle utilisée précédemment (Schéma 63).


 Schéma 63 : Synthèse des énamides 23-26 possédant un hétéroatome en position 4

Entrées	Substrats imides	Produits énamides	Rendements énamides	Rendements sur 3 étapes
1			68%	39%

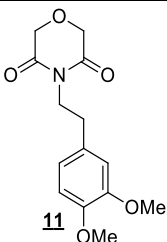
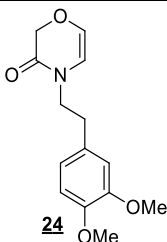
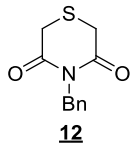
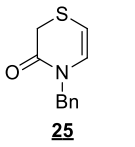
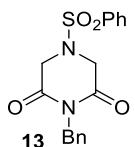
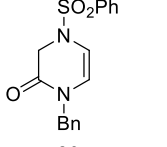
2			30%	25%
3			71%	35%
4			11%	5%

Tableau 4 : Synthèse des énamides 23-26 possédant un hétéroatome en position 4

La réaction de réduction de l'imide en énamide fonctionne avec de bons rendements sur les imides benzylés oxygénés ou sulfurés (Tableau 4, entrées 1 et 3). Cependant, le rendement pour obtenir le composé 24 est faible (entrée 2) et le composé azoté 26 n'est obtenu qu'avec un rendement de 11% sous la forme d'un mélange très difficilement séparable avec le substrat imide n'ayant pas réagi (entrée 4). Nous avons alors envisagé une voie de synthèse différente en passant par le phosphate vinylique pour le réduire ensuite en énamide (Schéma 64).

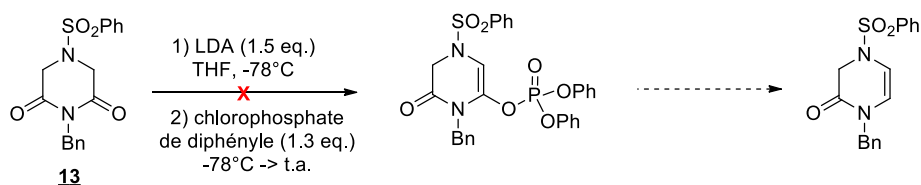


Schéma 64

Cependant nous n'avons pas réussi à obtenir le phosphate vinylique attendu. Seuls des produits de dégradation ont été observés. Il semblerait donc que l'anion intermédiaire soit trop instable pour permettre la formation du phosphate vinylique.

3.5. Bilan

Nous avons synthétisé avec de bons rendements des énamides variés et originaux. Deux stratégies ont été utilisées de manière complémentaire :

- Soit par réduction d'imides en présence de Super Hydride® suivie d'une réaction d'élimination
- Soit par la synthèse d'un intermédiaire phosphate ou triflate vinylique suivie d'un couplage pallado-catalysé

L'ensemble de ces énamides a ensuite été utilisé dans la suite de ces travaux dans le but d'accéder à des structures plus complexes.

Chapitre 2 : Azidation d'énamides par catalyse au fer

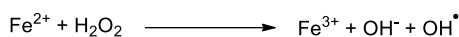
Ce travail a fait l'objet d'une publication :

Regio- and Stereoselective Iron-Catalyzed Oxyazidation of Enamides Using a Hypervalent Iodine Reagent⁵⁷

1. Introduction à la catalyse au fer

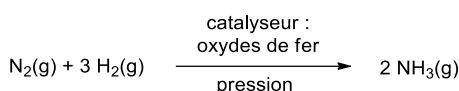
1.1. Généralités et histoire

Le fer est un métal de transition du bloc d du tableau périodique pouvant adopter de nombreux degrés d'oxydation, dont les plus courants et les plus stables sont +2 et +3. De nombreux procédés catalytiques utilisant des sels de fer ont été développés à partir de la fin du XIX^{ème}.⁵⁸ Ainsi, dès 1894, Fenton décrit pour la première fois l'action du mélange ions Fe(II)/H₂O₂ dont l'utilisation fut nommée réaction de Fenton.⁵⁹ Cette réaction permet de générer des radicaux hydroxyles OH• (Équation 1),⁶⁰ deuxième oxydant le plus puissant dans la nature après le fluor. Elle est utilisée comme méthode d'oxydation des polluants organiques présents dans les effluents industriels et agricoles et d'une façon plus générale, pour le traitement des eaux usées.



Équation 1

La mise au point du procédé Haber-Bosch, qui permet la synthèse d'ammoniac NH₃ à partir de N₂ et de H₂ gazeux à l'aide d'une catalyse hétérogène aux oxydes de fer, est une des avancées les plus importantes réalisées dans le domaine de la catalyse (Équation 2).⁶¹ Ce procédé mis au point par Fritz Haber en 1909 et industrialisé par BASF sous la supervision de Carl Bosch en 1913 est encore aujourd'hui un des procédés catalytiques les plus utilisés au monde. Depuis le XX^{ème} siècle, la majeure partie des engrais sont produits à partir d'ammoniac synthétisé par ce procédé, permettant d'augmenter significativement le rendement des récoltes et de faire reculer la faim dans le monde, ce qui a valu le prix Nobel à Fritz Haber en 1918 et à Carl Bosch en 1931.



Équation 2

Le fer est également présent dans de nombreux processus biologiques,⁶² c'est le centre actif de nombreuses métallo-protéines. Les plus connues sont l'hémoglobine présente dans les hématies qui sont les cellules sanguines impliquées dans le transfert d'oxygène, et les cytochromes P450 (CYP450) qui interviennent dans de nombreuses réactions d'oxydation *in vivo*.⁶³ Ce sont toutes deux des hémoprotéines, c'est-à-dire des protéines ayant en cofacteur un hème constitué d'une porphyrine contenant un atome de fer chélaté par les quatre atomes d'azote (Image 1).

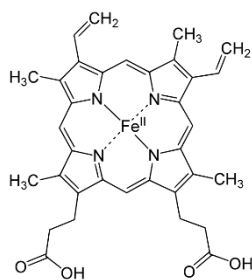


Image 1 : Hème b

Pour les chimistes de synthèse, le développement de nouveaux procédés catalytiques revêt une importance croissante. Dans le paragraphe suivant nous évoquerons la place du fer dans la formation de liaisons C-C métallo-catalysées.

1.2. Intérêt et développement récent de la catalyse au fer

La formation de liaisons C-C est un défi majeur en chimie organique. Durant les dernières décennies, le développement de couplages catalysés par des métaux nobles, tel que le palladium, a connu un grand essor. Les couplages croisés pallado-catalysés sont devenus un outil courant et sont très utilisés en synthèse totale ou en chimie médicinale pour accéder rapidement à une grande bibliothèque de composés, ce qui a valu le prix Nobel de chimie en 2010 à R. Heck, E. Negishi et A. Suzuki.

En dépit de leur grande utilité, les catalyseurs au palladium souffrent de plusieurs défauts : c'est un métal cher et peu abondant sur Terre et son utilisation requiert souvent des ligands chers ou difficiles d'accès. De plus, le palladium est toxique, ce qui exclut son utilisation lors des dernières étapes de synthèse en chimie médicinale. Tous ces points constituent une raison suffisante pour trouver des alternatives plus éco-compatibles pour réaliser ces réactions de couplage.

De son côté, le fer est le deuxième métal le plus abondant dans la croûte terrestre après l'aluminium, ce qui explique son faible prix. Il est également peu polluant et relativement peu toxique comparé aux autres métaux de transition⁶⁴. En effet en 2007, l'agence européenne des médicaments a classé le fer comme un métal de classe 3 ne posant que peu de préoccupations pour la santé et a suggéré une limite d'exposition à 1300 µg par jour contre 10 µg par jour pour d'autres métaux comme le platine, le palladium, l'iridium ou le rhodium.⁶⁵

Tous ces points en font un excellent candidat pour le développement d'une chimie plus verte et durable. De plus le fer est un métal extrêmement versatile qui est utilisé dans de nombreuses réactions :

- Réactions d'oxydation⁶⁶
- Réactions d'hydrogénation⁶⁷
- Couplages croisés^{68, 69}
- En tant qu'acide de Lewis
- Réactions de polymérisation grâce à sa capacité à générer des radicaux⁷⁰

La somme de ces éléments explique pourquoi le fer est devenu un sujet d'étude attractif qui a fait l'objet de nombreuses revues depuis une dizaine d'années.⁷¹⁻⁷⁴

1.3. Formation de liaisons C-N par catalyse au fer

L'omniprésence de l'atome d'azote dans les molécules bioactives rend indispensable le développement de nouvelles méthodes de synthèse pour la formation de liaisons C-N. Pour cela, plusieurs équipes utilisent la catalyse au fer *via* des réactions de couplages.⁷⁵ Parmi ces stratégies existantes, des réactions de *N*-arylation par des couplages de type Ullmann ou Goldberg ont été développées comme par exemple les travaux réalisés par l'équipe de Taillefer permettant d'effectuer la *N*-arylation de divers hétérocycles azotés en utilisant une co-catalyse fer/cuivre (Schéma 65).⁷⁶

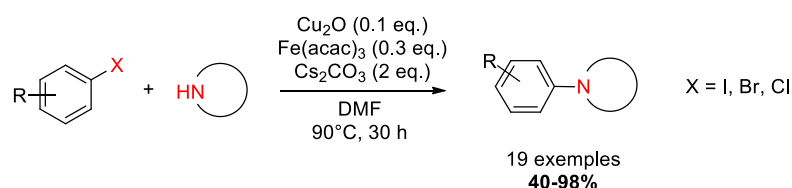


Schéma 65

D'autres conditions permettent de former une liaison C-N à partir de liaison C-H et N-H par couplage oxydant. On peut notamment citer en exemples les travaux de Qiu et Chen qui décrivent le couplage oxydant d'imidazoles avec des composés benzyliques en présence d'un catalyseur de fer (II) et d'un peroxyde avec de bons rendements (Schéma 66).⁷⁷

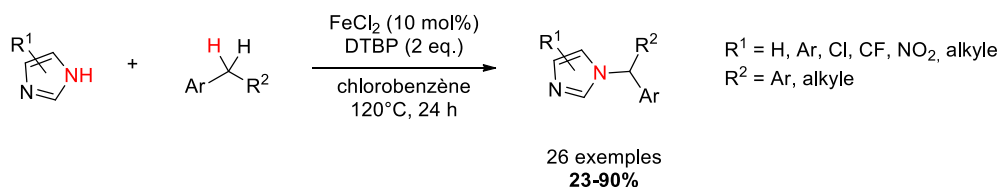


Schéma 66

Dans le mécanisme proposé, la liaison C-H du composé benzylique **A** est activée par transfert d'un atome d'hydrogène en présence de peroxyde de di-*tert*-butyle et de fer (II), conduisant à la formation du radical benzylique **C** et l'espèce fer (III) **B** capable d'oxyder le radical intermédiaire **C** en carbocation **D**. L'attaque nucléophile de l'imidazole sur le carbocation intermédiaire **D** fournit le composé final **F** (Schéma 67).

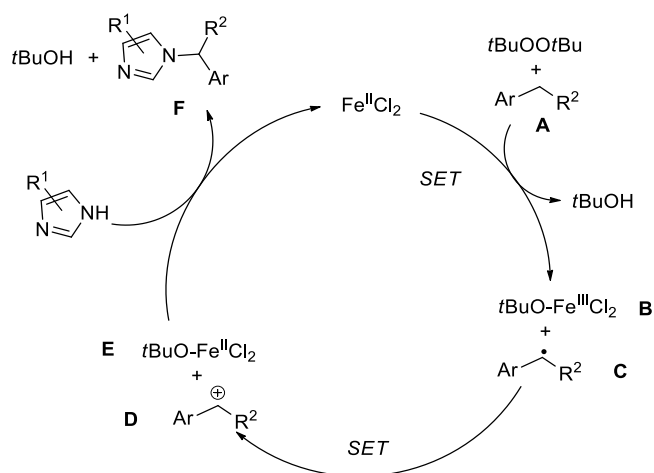


Schéma 67

Les équipes de Poater et Renaud ont décrit une méthode originale permettant de réaliser la *N*-méthylation ou la *N*-éthylation d'anilines en présence respectivement de méthanol ou d'éthanol en tant que solvant de réaction et d'un catalyseur au fer possédant un ligand cyclopentadienone (Schéma 68).⁷⁸

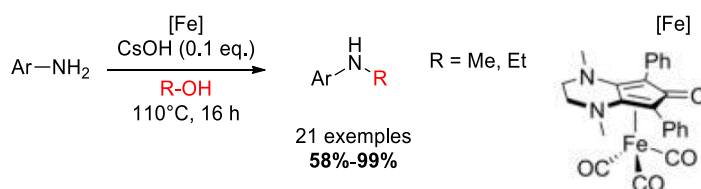


Schéma 68

Le mécanisme de cette réaction est basée sur un auto-transfert d'hydrogène.^{77,78} En présence d'un catalyseur métallique, dans ce cas un complexe de fer, l'alcool est oxydé en aldéhyde. L'addition d'une amine primaire sur l'aldéhyde conduit à la formation de l'imine correspondante qui est hydrogénée en amine (Schéma 69).

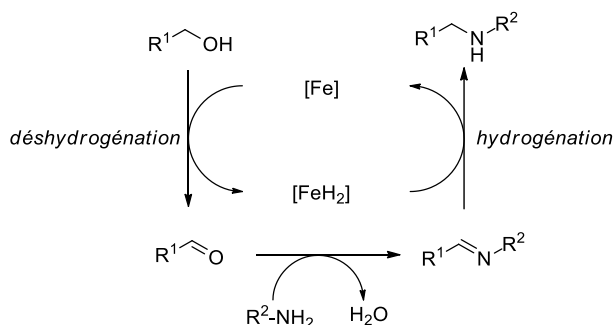


Schéma 69

Malgré l'intérêt indéniable de ces réactions, les amines ou les hétérocycles azotés utilisables lors de ces réactions sont souvent limités à quelques substrats. Dans le but d'accéder à une grande variété de molécules azotées, nous avons choisi de nous concentrer sur l'incorporation d'azotures en tant que précurseurs versatiles de diverses fonctions azotées. Nous avons également porté notre intérêt sur

l'utilisation de réactifs d'iode hypervalent, les λ^3 -iodanes, pour leur réactivité intéressante permettant de réaliser de nombreuses transformations et en particulier des réactions d'azidation.

2. Rappels bibliographiques sur les azotures et les λ^3 -iodanes

2.1. Les azotures organiques

Depuis leur découverte par Peter Grieb en 1864, les azotures organiques ont connu un intérêt considérable dans différents domaines comme la science des matériaux notamment pour leurs propriétés explosives⁸¹ ou encore dans des stratégies de bioconjugaison en biochimie et chimie bio-organique via des réactions de chimie « click ». Certaines molécules azidées sont ainsi employées comme pro-drogues⁸² ou directement comme substances actives dans le cas de l'azidothymidine (AZT) qui est utilisée encore aujourd'hui dans le cadre de la trithérapie dans les cas d'infection par le VIH sous le nom de Zidovudine (Schéma 70).

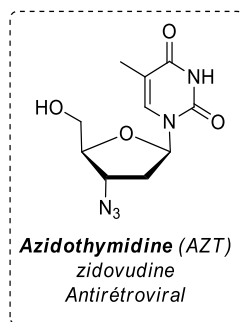


Schéma 70 : Structure de l'AZT

Les azotures interviennent dans la synthèse de nombreux composés bioactifs et/ou naturels en tant que précurseurs de différentes fonctions comme les amines, les amides, les isocyanates, ainsi que les nitrènes.⁸³ Les azotures sont également utilisés dans des réactions de cycloaddition pour la synthèse d'hétérocycles azotés comme les pyridines, les 1,2,3-triazoles ou encore les tétrazoles.⁸⁴

Les réactions d'azidation d'oléfines par difonctionnalisation permettent d'accéder rapidement à des structures plus complexes, notamment si la seconde fonction chimique introduite peut être post-fonctionnalisée. L'azidation d'alcènes souffre cependant de limitations, elle est en effet souvent décrite sur des alcènes dits « activés » comme les dérivés du styrène ou sur des alcènes terminaux tandis que peu de méthodes de synthèse s'appliquent à la difonctionnalisation d'alcènes internes non activés.

L'azidation d'oléfines par difonctionnalisation a été largement décrite en présence d'azotures d'halogène, permettant l'introduction d'un azoture ainsi que d'un deuxième groupement qui peut notamment être un halogène ou un alcool selon les conditions opératoires employées (Schéma 71).⁸⁵

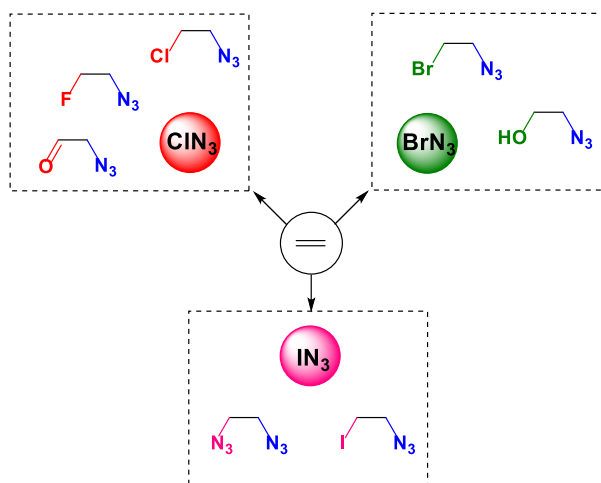


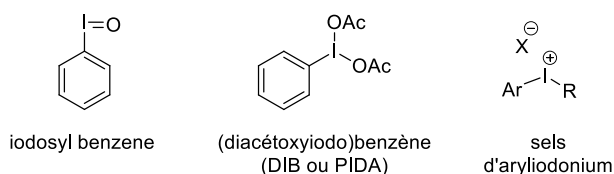
Schéma 71 : Difonctionnalisation d'alcènes par des azotures d'halogène

Bien que très réactifs, les azotures d'halogène sont également peu stables, ainsi que très volatils et toxiques, ce qui impose des protocoles contraignants pour leur utilisation. C'est pourquoi le développement de nouvelles conditions plus sûres et respectant les principes de la chimie verte revêt encore de l'importance. Pour cela, l'utilisation des réactifs d'iode hypervalent, et plus particulièrement les λ^3 -iodanes, apparaît comme une stratégie de choix.

2.2. Les λ^3 -iodanes

A l'état naturel, l'iode est, comme tous les halogènes, monovalent et adopte des degrés d'oxydation de -1 à +1. Il existe cependant des composés iodés possédant des degrés d'oxydation +3, +5 ou +7 qui sont dits « hypervalents » et ne respectent pas la règle de l'octet.

La première synthèse de composé d'iode hypervalent date de 1886, il s'agit du (dichloroiodo)benzène (PhICl_2) synthétisé par Willgerodt.⁸⁶ Dans les années suivantes, de nombreux composés d'iode hypervalent ont été synthétisés comme le (diacétoxyiodo)benzène (DIB), l'iodosylbenzène (PhIO)⁸⁷ ou les sels d'aryliodonium (Schéma 72).⁸⁸

Schéma 72 : exemples de λ^3 -iodane

La nomenclature IUPAC en vigueur pour les dérivés d'iode hypervalents est celle datant de 1983 utilisant la notation lambda dans laquelle le symbole λ^n désigne le nombre de liaisons simples liées à l'iode. Les λ^3 -iodanes sont donc des composés trivalents de l'iode. Ils peuvent être notés RIL_2 où R est un ligand carboné aromatique et L sont des ligands hétéroatomiques. La liaison hypervalente fait intervenir une seule

orbitale 5p de l'iode dont les deux électrons participent aux deux liaisons I-L. Cette liaison fait intervenir 4 électrons sur 3 centres et est donc appelée « 3c-4e » (Schéma 73).

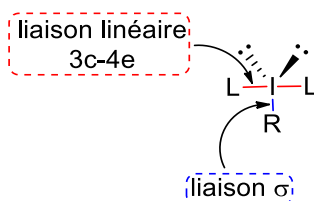


Schéma 73

La liaison hypervalente est plus longue et plus faible qu'une liaison covalente. De plus elle est fortement polarisée, ce qui rend les composés d'iode hypervalent très électrophiles avec une charge partielle δ^+ centrée sur l'atome d'iode. Cette forte électrophilie implique que les λ^3 -iodanes peuvent subir des attaques nucléophiles qui conduisent à des échanges de ligands sur l'atome d'iode. De plus, l'iodure de phényle est un excellent groupement partant, ce qui permet des réactions d'élimination réductrice ou des réactions radicalaires par rupture homolytique des liaisons iode-ligand (Schéma 74).

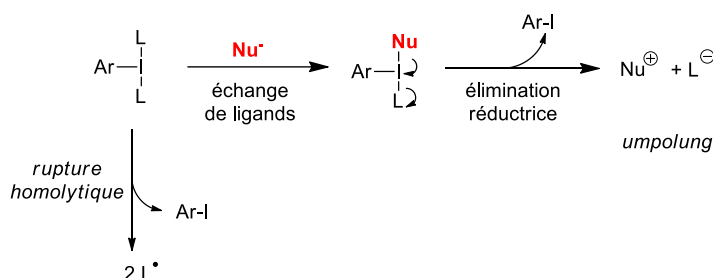


Schéma 74

Par ces particularités, la chimie de l'iode hypervalent se rapproche de celle des métaux de transitions. Cependant, contrairement à de nombreux métaux, les λ^3 -iodanes sont peu toxiques et ont un faible impact sur l'environnement. Ils sont également faciles à manipuler.

Les benziodoxoles sont des λ^3 -iodanes cycliques plus stables que leurs analogues acycliques. Leur aptitude à transférer leur ligand Y dans des réactions ioniques ou radicalaires leur a valu une grande attention ces dernières années (Schéma 75).⁸⁹

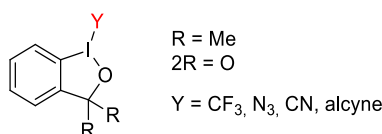


Schéma 75

Les plus connus sont les benziodoxoles trifluorométhylés développés par Togni à partir de 2006.⁹⁰ Ils sont aujourd'hui largement utilisés dans les réactions de trifluorométhylation.⁹¹ Nous nous intéresserons ici aux benziodoxoles azidés appelés azidobenziodoxolones (ABX). Ce sont des composés cristallins,

suffisamment stables pour être isolés. Leur synthèse a été décrite dès 1996 par l'équipe de Zhdankin aux Etats-Unis⁹² et par l'équipe de Kita au Japon (Schéma 76).⁹³ Ils ont notamment été utilisés pour réaliser des réactions d'azidation sur des β -céto esters et des alcènes, comme nous le détaillerons dans la partie suivante.

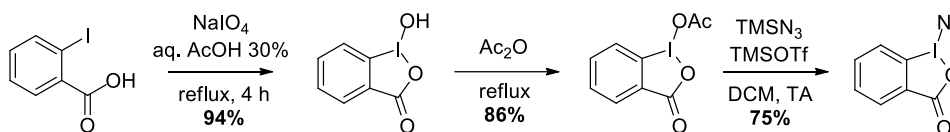


Schéma 76 : Synthèse d'azidobenziodoxolones (ABX)

Ces composés sont stables à température ambiante contrairement aux analogues acycliques. Cependant, ils se décomposent violemment au-delà de 140°C ou lors de chocs et de frictions et restent donc potentiellement explosifs.⁹⁴ Suite à un accident survenu dans leur laboratoire lors de l'utilisation d'ABX, l'équipe de Waser a très récemment décrit la synthèse d'un analogue appelé ABZ. Celui-ci est plus stable et libère moins d'énergie lors de sa décomposition et a démontré qu'il possédait une réactivité similaire au composé ABX (Schéma 77).⁹⁵

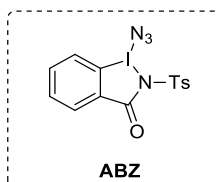


Schéma 77 : Structure de l'ABZ

3. Azidation d'oléfines via une réaction de difonctionnalisation

3.1. Utilisation d'une source d'azote nucléophile

a) Par addition sur un carbocation intermédiaire

Une première stratégie permettant l'azidation d'oléfine *via* une réaction de difonctionnalisation est de réussir à faire réagir un radical $Y^\bullet$ sur une oléfine. Le radical **A** ainsi obtenu peut alors être oxydé pour obtenir le carbocation **B** pouvant alors être piégé par une source d'azote nucléophile et former le produit de difonctionnalisation **C** (Schéma 78). Un des principaux défis posés par cette méthode est la génération du radical $Y^\bullet$ qui permet d'initier la réaction sur l'oléfine. La régiosélectivité de la réaction est contrôlée par la stabilité de l'espèce radicalaire intermédiaire et par des facteurs stériques. En effet, la formation de radicaux délocalisés moins hauts en énergie comme des radicaux benzyliques est fortement favorisée et dans le cas d'alcènes non activés, les radicaux attaquent préférentiellement sur le carbone le moins encombré, formant le radical intermédiaire **A** le plus substitué.

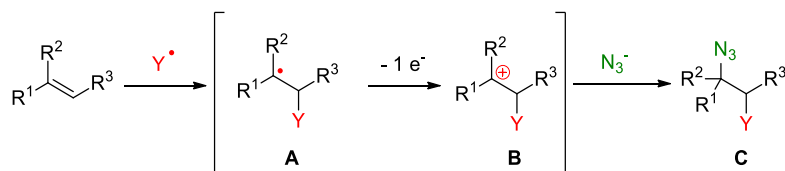


Schéma 78 : Stratégie de difonctionnalisation d'oléfines

En 2014, l'équipe de Liu a ainsi utilisé le réactif de Togni I comme source de $\text{CF}_3^\bullet$ et le TMSN_3 comme source d'azoture nucléophile pour réaliser la trifluorométhylazidation d'alcènes à température ambiante en utilisant une catalyse au cuivre (Schéma 79).⁹⁶

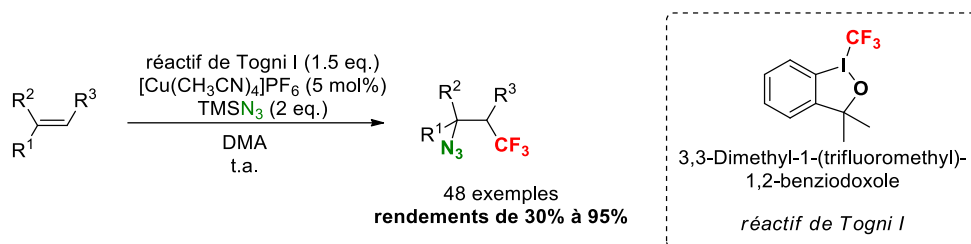


Schéma 79 : Travaux pionniers sur la trifluorométhylazidation d'alcènes

Au cours de leur étude, ils ont appliqué avec succès cette méthode sur des styrènes, bien que les rendements chutent dans le cas de styrène β -substitués. La réaction est également compatible avec des alcènes non activés et des molécules complexes. Le mécanisme supposé de cette réaction sur les styrènes fait intervenir le radical $\text{CF}_3^\bullet$ formé par action du catalyseur de cuivre(I) sur le réactif de Togni, qui s'additionne sur le styrène pour former le radical benzylique **A** avant d'être oxydé en cation benzylique **B** sur lequel l'azoture va pouvoir s'additionner via une attaque nucléophile de type Markovnikov, donnant ainsi le produit difonctionné **C** (Schéma 80).

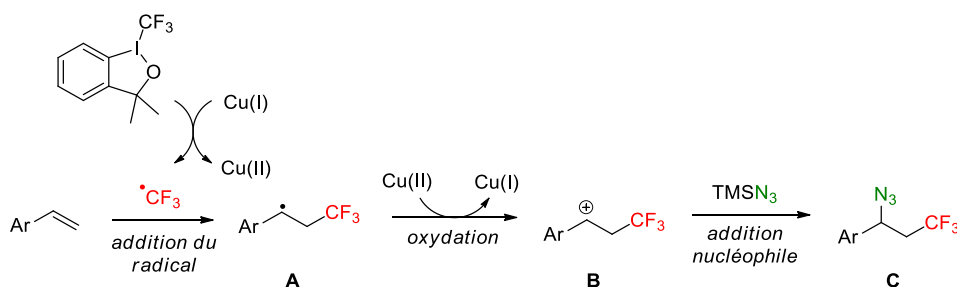


Schéma 80 : Mécanisme de la trifluorométhylazidation de styrènes

La même année, Masson et Magnier utilisent la photocatalyse pour activer le réactif de Togni II comme source de $\text{CF}_3^\bullet$ et réaliser la difonctionnalisation d'énecarbamates avec des rendements de bons à excellents (Schéma 81).⁹⁷ Les produits de la réaction sont obtenus sous la forme d'un mélange de

diastéréoisomères *cis* et *trans* avec des ratios souvent proches de 1:1. La présence de rotamères a empêché les auteurs de déterminer la diastéréosélectivité *cis/ trans* par analyse RMN ^1H . Bien que limitée aux ènecarbamates qui sont des oléfines activées et donc plus réactives, la méthode présente l'avantage de permettre l'introduction de divers nucléophiles.

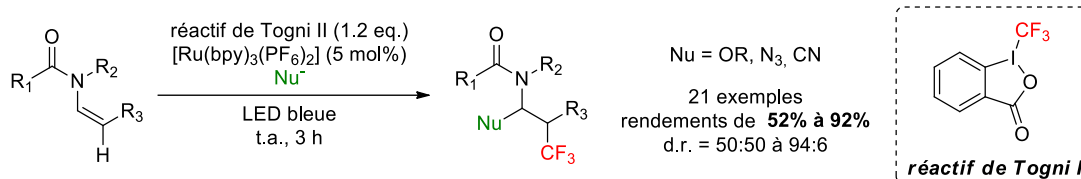


Schéma 81 : Trifluorométhylazidation d'énecarbamates par photocatalyse

Dans la foulée, les mêmes auteurs ont étendu la réaction aux styrènes, même β -substitués, ainsi qu'à quelques exemples d'alcènes non activés en utilisant la même catalyse mais en employant le réactif de Umemoto comme source de $\text{CF}_3^\bullet$. Comme dans les travaux précédents, les produits sont obtenus avec de bons rendements mais une diastéréosélectivité souvent faible (Schéma 82).⁹⁸

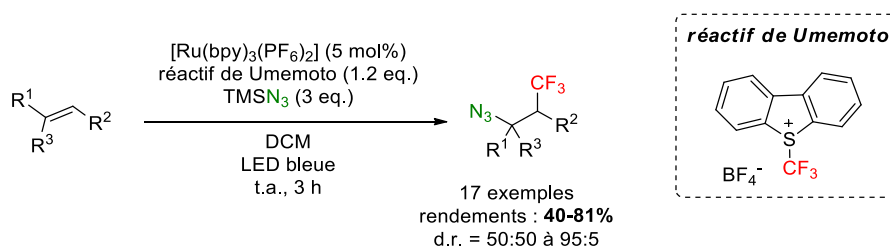


Schéma 82 : Azidotrifluorométhylation photocatalysée de styrènes

Le mécanisme impliqué est identique dans les deux cas. L'irradiation lumineuse du catalyseur de Ru(II) permet de l'obtenir dans un état excité $^*\text{Ru}(\text{II})$ très réactif qui effectue la réduction mono-électronique du réactif de Togni ou de Umemoto pour générer le radical $\text{CF}_3^\bullet$ qui s'additionne sur la double liaison C=C de l'oléfine. Une oxydation mono-électronique par le Ru(III) permet de former le cation qui est piégé par l'azoture nucléophile pour donner le produit d'azidotrifluorométhylation (Schéma 83).

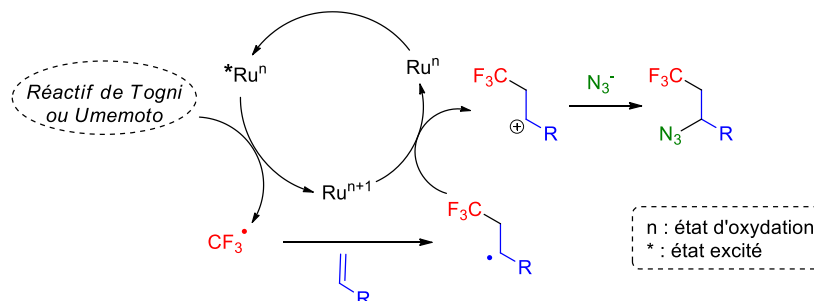


Schéma 83 : Mécanisme d'azidotrifluorométhylation d'oléfines par photocatalyse

Très récemment, l'équipe de Zhang a réalisé l'azidotrifluorométhylation d'alcènes non activés en utilisant le réactif de Langlois $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$, qui présente de nombreux avantages par rapport aux réactifs de

Togni et d'Umemoto utilisés précédemment (Schéma 84).⁹⁹ En effet, le réactif de Langlois est stable, facile à manipuler, commercial et relativement bon marché. Dans cette réaction, le radical $\text{CF}_3^\bullet$ est généré par action du TBHP et du catalyseur au manganèse. Une fois le radical $\text{CF}_3^\bullet$ formé, la réaction procède suivant un mécanisme similaire aux réactions présentées ci-dessus.

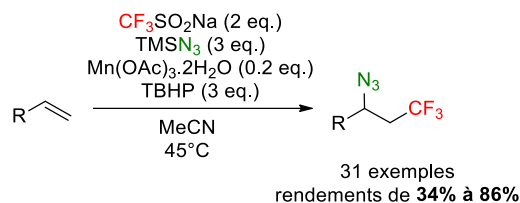


Schéma 84 : Azidotrifluorométhylation d'alcènes par utilisation du réactif de Langlois

L'utilisation d'une stratégie similaire sur des composés styrènes permet d'accéder aux composés azidotrifluorométhylés et azidodifluorométhylés *via* la formation de radicaux $\text{CF}_3^\bullet$ ou $\text{CHF}_2^\bullet$ à partir de réactif de Langlois ou de son analogue difluorométhylé. De plus, le champ d'application de la réaction a été étendu à l'utilisation de sulfonates non fluorés. Dans ce cas, le radical sulfonyl ne fragmente pas et s'additionne sur la double liaison $\text{C}=\text{C}$ pour conduire à la formation de β -azidosulfonates (Schéma 85).¹⁰⁰

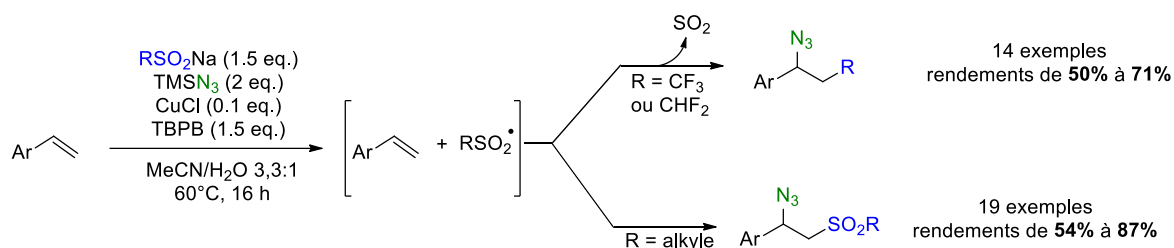


Schéma 85

D'autres radicaux que le radical $\text{CF}_3^\bullet$ offrent la possibilité de réaliser des réactions de difonctionnalisation. Ainsi, en utilisant un radical phthalimide *N*-oxyde dont la formation en présence de PhI(OAc)_2 a été décrite dans des travaux réalisés par Chang,¹⁰¹ l'équipe de Liang décrit l'azido-oxyamination de styrènes (Schéma 86).¹⁰² Le radical PINO[•] (Phthalimide **N**-Oxyl) formé va venir s'insérer sur la double liaison $\text{C}=\text{C}$ du styrène pour former le radical benzylique **A**. Le transfert mono-électronique résultant entre l'iode hypervalent et l'espèce radicalaire génère le carbocation benzylique **B** sur lequel va s'additionner l'azoture via une attaque nucléophile de type Markovnikov pour donner le produit d'oxyazidation.

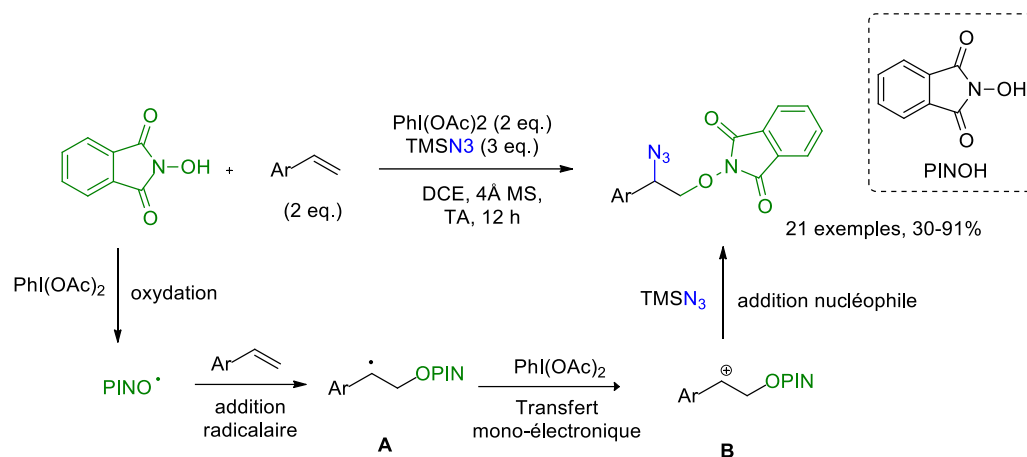
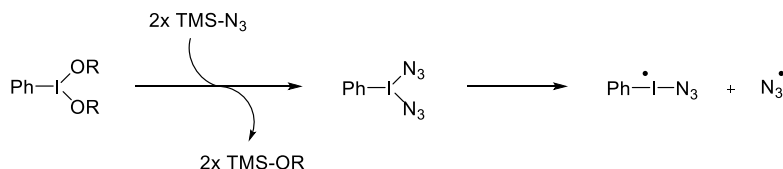


Schéma 86 : Azido-oxyamination de styrènes

b) Par génération de radical $N_3^{\bullet}$

Une autre méthode permettant d'azider une oléfine par difonctionnalisation consiste à mettre en présence un composé d'iode hypervalent et une source d'azoture pour générer dans le milieu un intermédiaire d'iode hypervalent comportant une ou plusieurs liaisons I-N très réactives pouvant générer facilement un radical $N_3^{\bullet}$ en absence d'initiateur. Le mécanisme généralement décrit dans la littérature fait intervenir l'homolyse d'un intermédiaire di-azoture généré par un composé d'iode hypervalent $PhI(OR)_2$ et d'une source de N_3 nucléophile (Schéma 87).


 Schéma 87 : Génération de radical $N_3^{\bullet}$ à l'aide d'iode hypervalent

En utilisant cette voie de formation de radicaux $N_3^{\bullet}$, l'équipe d'Antonchick a développé une ingénieuse réaction d'azidoarylation intramoléculaire d'alcènes donnant accès à des oxindoles en absence de catalyseur métallique (Schéma 88).¹⁰³ L'addition du radical $N_3^{\bullet}$ sur la double liaison C=C en β du carbonyle du substrat **A** forme le radical **B** qui, piégé par l'aryle, cyclise pour donner l'intermédiaire **C** avec le radical délocalisé sur le cycle aromatique. Le produit final **D** est obtenu après oxydation par action du radical **E** et perte d'un proton.

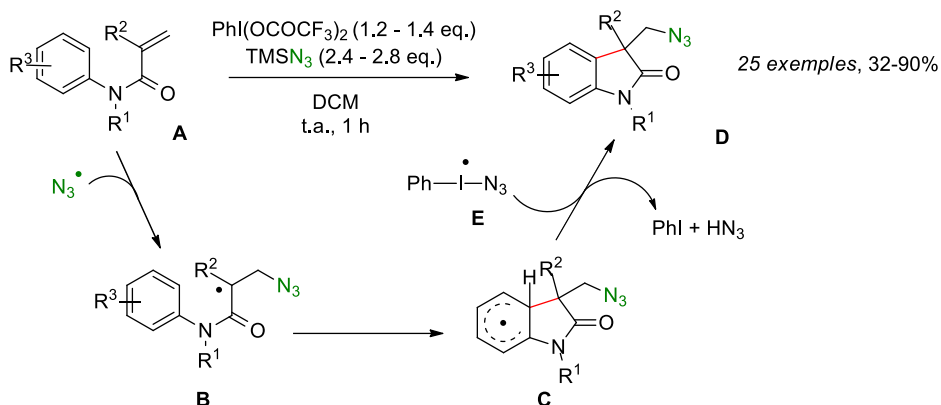


Schéma 88 : Synthèse d'oxyindoles par azidation/cyclisation

L'année suivante, l'équipe de Wang a développé une méthode d'azidocyanation de styrènes en présence d'azoture de triméthylsilyle, de cyanure de triméthylsilyle, de diacétoxyiodobenzène (PhIOAc_2) et d'un catalyseur de cuivre (II) (Schéma 89).¹⁰⁴ Le TMSN_3 réagit en présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ pour former le radical $\text{N}_3^\bullet$ qui réagit sur la double liaison $\text{C}=\text{C}$ du substrat styrène pour former le radical benzylique **A**. Ce radical est oxydé par le cuivre(II), formant ainsi le carbocation benzylique **B** sur lequel le TMSCN nucléophile vient réagir pour donner le produit d'azidocyanation. Le cuivre(I) formé est réoxydé en cuivre(II) par un composé d'iode hypervalent.

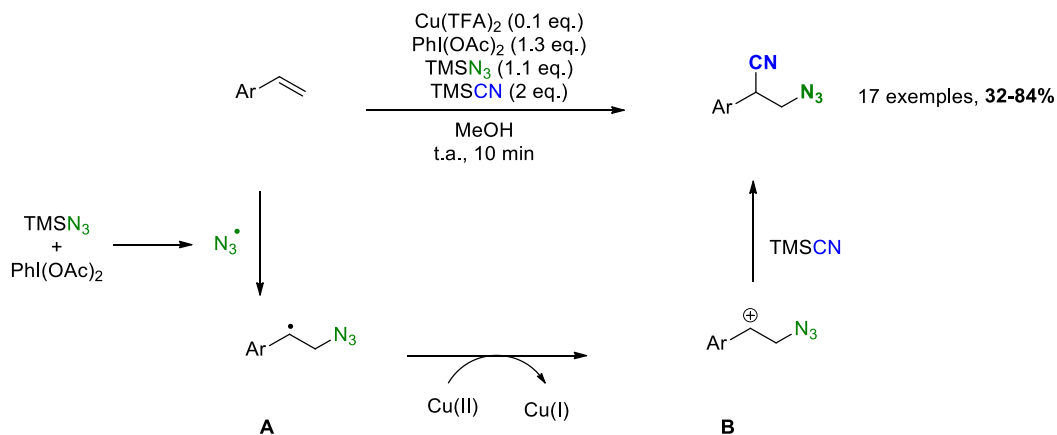


Schéma 89 : Azidocyanation de styrènes

En appliquant la même méthode de génération de radical $\text{N}_3^\bullet$, le groupe de Dodd a décrit en 2015 la diazidation ou l'azido-oxyamination sélective d'énamides acycliques de type styrène (Schéma 90).¹⁰⁵

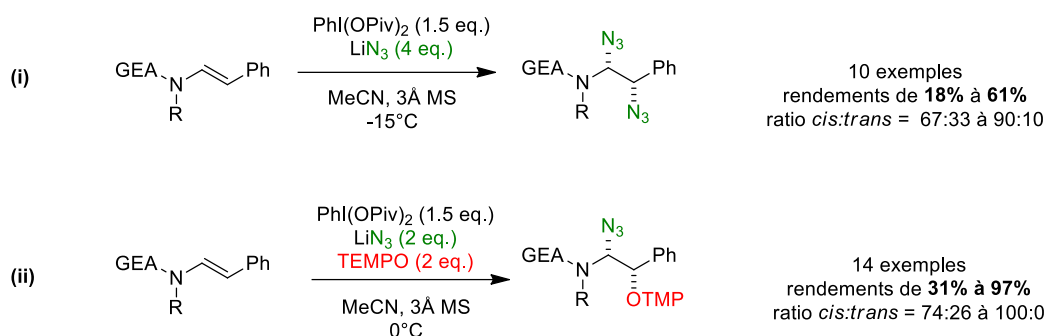


Schéma 90 : Diazidation ou azido-oxyamination d'énamides styrènes

En utilisant l'azoture de lithium comme source nucléophile d'azoture et PhI(OPiv)_2 comme oxydant, ils ont pu réaliser la diazidation d'une série d'énamides acycliques de type styrène avec des rendements de modérés avec une diastéréosélectivité majoritairement *cis* (Schéma 90, réaction i). Au cours de l'étude mécanistique, l'ajout de BHT a totalement inhibé la réaction, indiquant qu'un mécanisme radicalaire est en jeu, tandis qu'en ajoutant du TEMPO dans le milieu, la réaction de diazidation est partiellement inhibée et le produit d'azido-oxyamination résultant de l'addition de TEMPO est formé (Schéma 90, réaction ii). Au vu de ces observations, les mécanismes radicalaires suivant ont été proposés (Schéma 91).

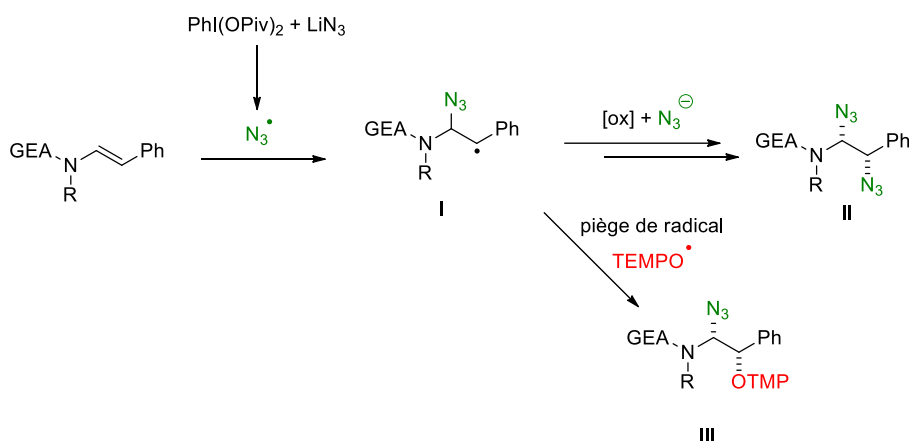


Schéma 91 : Mécanisme de la diazidation ou azido-oxyamination d'énamides styrènes

Lors de la réaction de diazidation, le radical azoture s'additionne sur la position en α de l'azote de l'énamide, le caractère électrophile de cette position ainsi que la tendance nucléophile du radical $\text{N}_3^\bullet$ pouvant justifier cette préférence. Le radical I est ensuite oxydé en présence d'iode hypervalent, formant ainsi un carbocation et générant une inversion de polarité de type Umpolung, le carbone en β de l'énamide étant initialement nucléophile. Un anion azoture vient ensuite s'additionner sur le carbocation pour former le composé diazidé II. En présence de TEMPO, le radical I est piégé pour former le produit d'azido-oxyamination III.

3.2 Utilisation d'azidobenziodoxolone (ABX) comme source d'azoture

L'utilisation de 1-azido-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one, composé d'iode hypervalent comportant un groupement azoture sur l'atome d'iode est devenu une alternative logique à l'utilisation d'iode hypervalent et d'azoture par deux sources distinctes. En 2015, l'équipe de Loh a utilisé ce réactif pour développer une méthode permettant de réaliser sélectivement l'oxyazidation ou la diazidation de styrène en variant le catalyseur au cuivre et le solvant de réaction (Schéma 92).¹⁰⁶

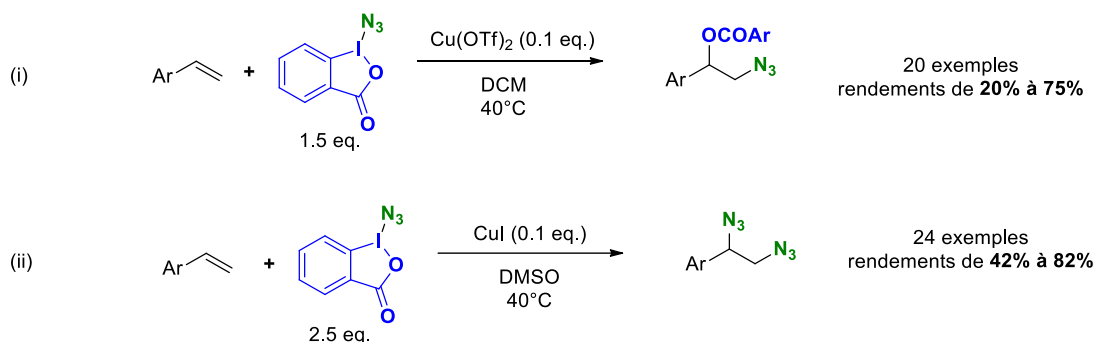


Schéma 92 : Oxyazidation et diazidation de styrènes

Ainsi, en présence de cuivre(II) dans le dichlorométhane, l'oxyazidation de styrènes permet une difonctionnalisation avec une grande économie d'atomes et des rendements modérés. Les études mécanistiques ont montré que la réaction est radicalaire. En changeant de catalyseur pour du cuivre(I) dans le DMSO et en augmentant la quantité d'ABX comme source d'azoture, ils ont également réalisé la diazidation de styrènes avec de bons rendements.

En 2016, l'équipe de Xu a développé la première réaction de diazidation d'oléfines utilisant une catalyse au fer (Schéma 93).¹⁰⁷ La réaction a lieu à température ambiante dans des conditions douces et est compatible avec des alcènes non activés. De plus, de bons ratios diastéréoisomériques ont été observés en faveur du composé *trans* sur les substrats cycliques. Cependant aucun excès diastéréoisomérique significatif n'est constaté lors de la réaction sur des oléfines acycliques.

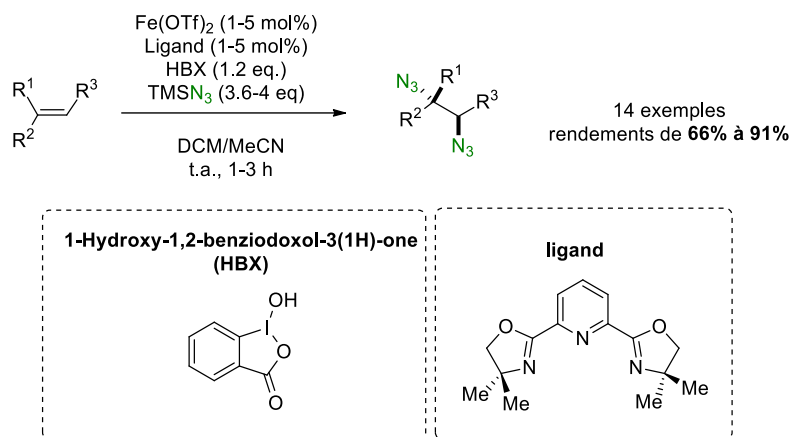


Schéma 93 : Diazidation d'alcènes catalysée au fer

Les auteurs ont remarqué qu'en utilisant le couple l'HBX et TMSN₃, l'HBX normalement insoluble se solubilise et que l'utilisation d'HBX et d'un excès de TMSN₃ permet d'obtenir les mêmes rendements qu'en utilisant de l'ABX, ce qui semble indiquer la formation d'ABX *in situ*, permettant ainsi d'éviter sa synthèse en deux étapes. Il est intéressant de noter que le remplacement du TMSN₃ par d'autres sources de N₃ comme nBu₄NN₃ ne permet aucune conversion. Les auteurs en concluent que l'acidité de Lewis du groupe TMS est indispensable à l'activation de l'ABX. A partir de ces observations, le mécanisme suivant a été proposé (Schéma 94).

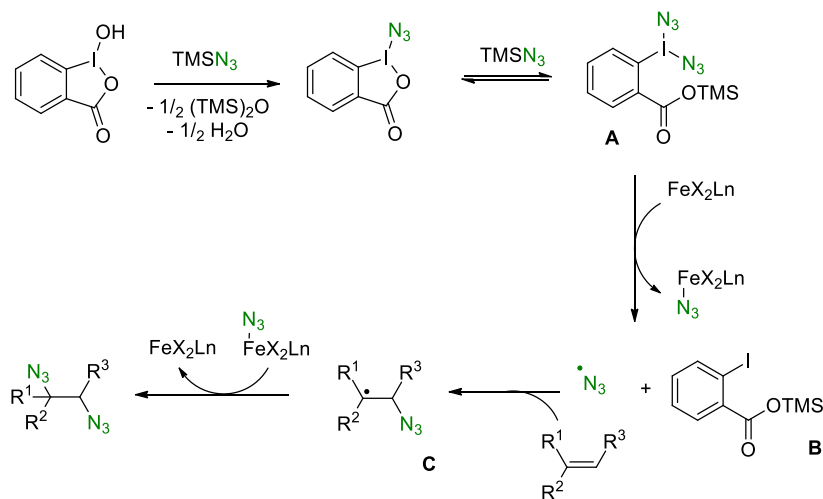


Schéma 94 : Mécanisme supposé

Dans un premier temps, l'HBX réagit en présence de TMSN₃ pour former *in situ* de l'ABX qui, en présence de TMSN₃, est en équilibre avec l'espèce ouverte **A**. En présence d'un catalyseur au fer (II), cette espèce **A** forme le radical N₃[•], l'acide iodobenzoïque silylé **B** et une espèce fer (III) azidée. Le radical N₃[•] libéré s'additionne ensuite sur l'oléfine pour donner le radical intermédiaire **C** sur lequel réagit l'espèce fer (III) azidée pour donner le produit final diazidé et régénérer le catalyseur.

Cette méthodologie de synthèse a été appliquée très récemment dans une étape clé de la synthèse de l'oseltamivir phosphate, plus connu sous le nom de Tamiflu (Schéma 95).¹⁰⁸

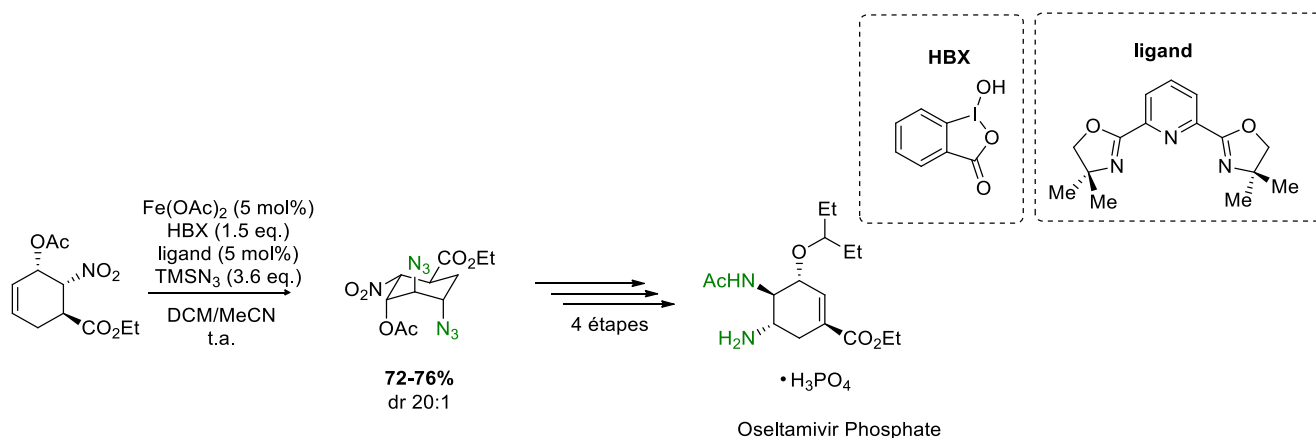


Schéma 95 : Synthèse de Tamiflu

En 2017, l'équipe de Waser a développé une méthode permettant d'obtenir sélectivement des (1,1) ou des (1,2)-azidolactones en modifiant la catalyse et la source d'azoture (Schéma 96).¹⁰⁹

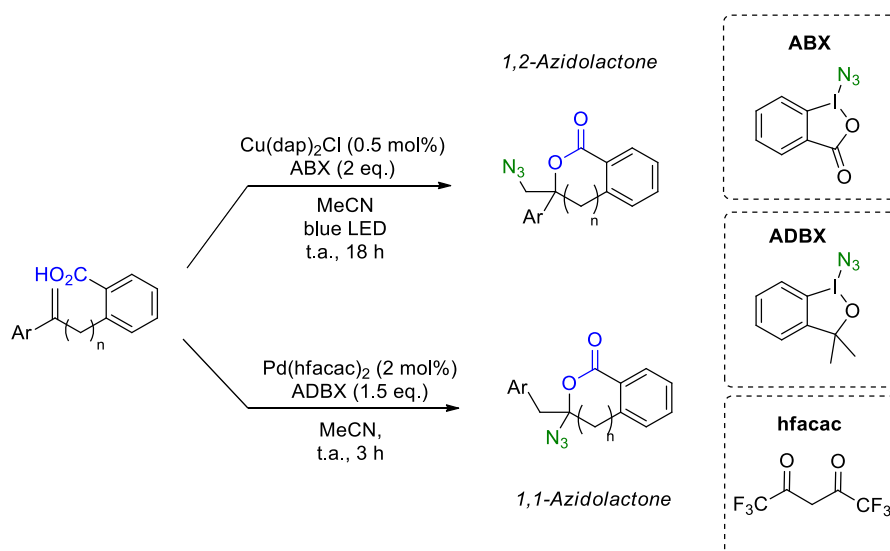


Schéma 96 : Synthèse sélective de (1,1) et (1,2)-azidolactones

Ce travail met en évidence la possibilité de moduler la réactivité des réactifs ABX par le choix des conditions réactionnelles. Les deux voies de réaction procèdent suivant des mécanismes différents :

- La voie photochimique catalysée au cuivre qui procède selon un mécanisme radicalaire. Elle permet d'accéder aux 1,2-azidolactones.

- La voie ionique catalysée par un acide de Lewis qui donne accès aux 1,1-azidolactones. Les auteurs proposent le mécanisme suivant faisant intervenir un intermédiaire iodocyclopropylum **B** (Schéma 97).

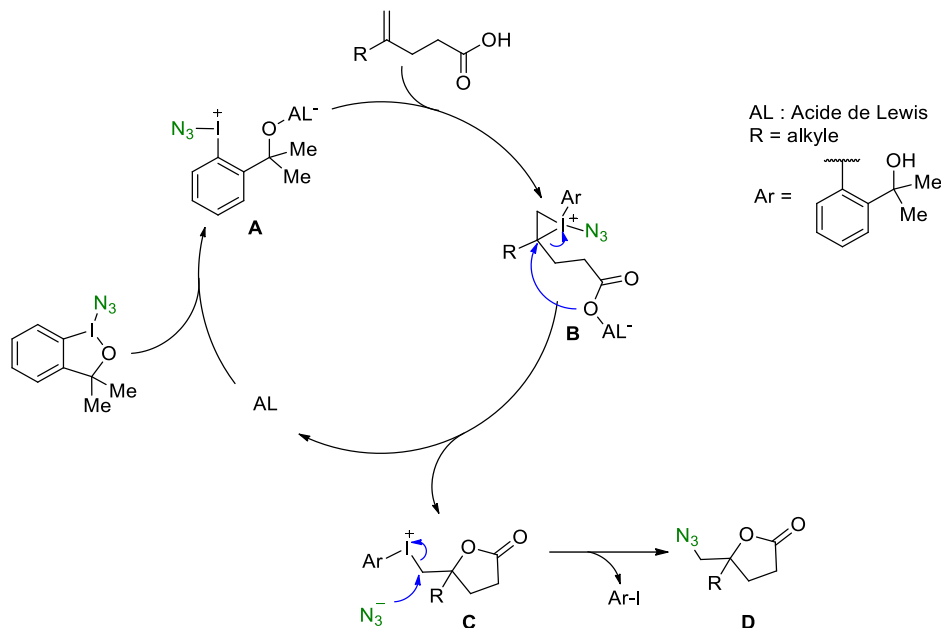


Schéma 97

Dans un premier temps, l'acide de Lewis active l'ADBX et conduit à la formation de l'iodonium **A** par ouverture de cycle. Cette espèce très électrophile s'additionne sur l'alcène, formant ainsi l'intermédiaire iodocyclopropylum **B**. L'attaque du carboxylate permet l'obtention de la lactone **C** et libère l'anion N_3^- ainsi que l'acide de Lewis qui est ré-engagé dans le cycle catalytique. L'attaque de l'anion N_3^- sur l'intermédiaire **C** permet l'obtention du produit final **D** en libérant du iodobenzène.

4. Résultats et discussions

4.1. Objectifs et résultats préliminaires

Fort des travaux précédemment réalisés dans notre équipe lors de l'étude de la trifluorométhylation catalysée au fer d'énamides non aromatiques¹¹⁰ ainsi que des données de la littérature, nous avons souhaité réaliser l'azidation d'énamides en conservant une catalyse au fer et en utilisant le 1-azido-1,2-benziodoxol-3(1H)-one (ABX) qui est l'analogue azoture du réactif de Togni II (Schéma 98). Au début de notre étude en 2015, aucun exemple de la littérature ne décrivait l'utilisation d'une catalyse au fer pour effectuer l'azidation d'oléfines en présence d'ABX. Au vu de notre intérêt pour le développement de méthodologies impliquant le concept de synthèse idéale et de l'attractivité du fer dans ce domaine, il nous a semblé judicieux de réaliser cette étude.

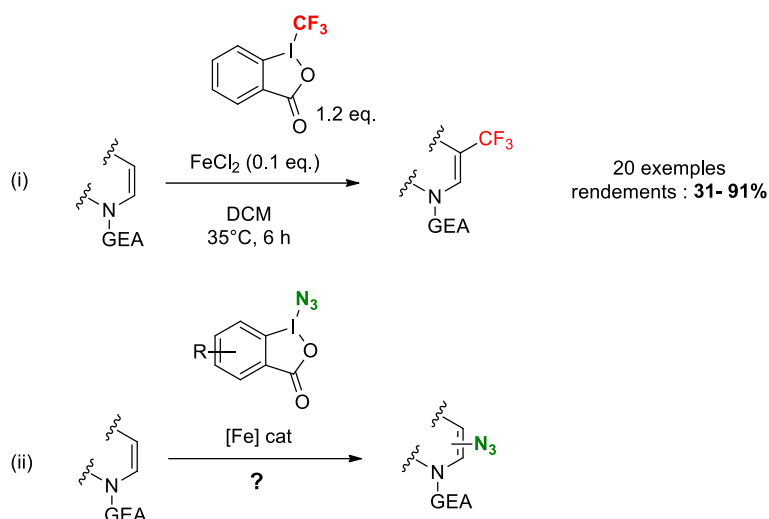


Schéma 98 : Objectif d'azidation d'énamides

Les travaux préliminaires ont été réalisés par le Dr. Romain Rey-Rodriguez durant sa thèse en utilisant les conditions développées dans notre équipe pour la trifluorométhylation d'énamides.¹¹¹ L'azidation de l'énamide, 1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one, choisi comme substrat modèle, a ainsi été réalisée en présence de FeCl₂ (10 mol%) et d'ABX (1.2 eq.) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant deux heures. Les analyses RMN ¹H et ¹³C et HRMS ont permis de conclure à la formation du produit d'azidoestérification isolé avec un bon rendement (Schéma 99). La formation des produits diazidés et di-estérifiés a également été observée en faible quantité.

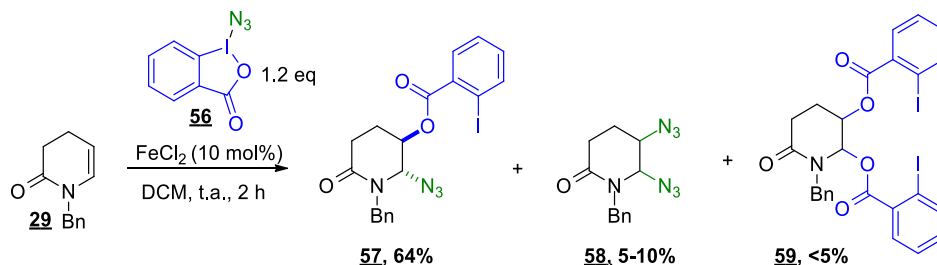
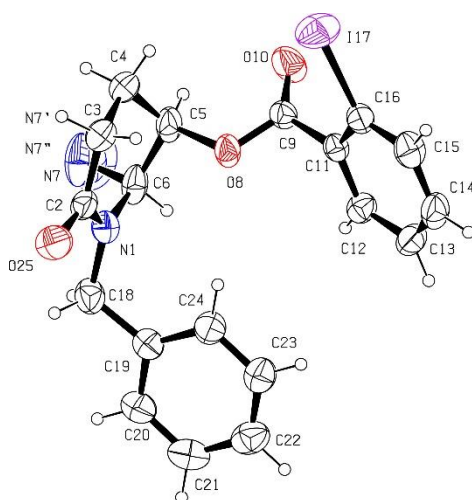


Schéma 99 : Premiers essais d'azidation

Une analyse RX a permis de démontrer la régiosélectivité de cette réaction avec la présence de l'azoture sur le carbone en α de l'azote et l'ester aryle iodé en position β , la diastéréosélectivité étant exclusivement *trans* (Image 2). La réaction permet de réaliser une oxyazidation d'énamides régiosélective et stéréosélective à température ambiante en utilisant pour catalyseur du FeCl₂ sans ligand et avec une excellente économie d'atomes. Au vu de tous ces avantages, il nous a semblé judicieux de continuer cette étude afin d'optimiser et d'exemplifier cette méthodologie dans des conditions éco-compatibles.

Image 2 : Analyse RX du composé **57**¹

4.2. Mise au point de la réaction

Pour réaliser l'optimisation de la réaction, nous avons choisi comme modèle l'énamide endocyclique, 1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one **29** (Schéma 100). L'étude sur la nature du catalyseur, du solvant et de la température a montré que les conditions optimales sont le FeCl₂ anhydre ou tétrahydraté (10 mol%) en présence d'ABX **56** (1.2 eq.) dans le dichlorométhane à température ambiante (Tableau 5, entrées 1 et 2).

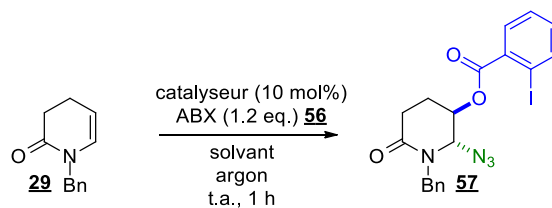


Schéma 100 : Mise au point de la réaction

Entrées	Catalyseurs	Solvants	Rendements isolés
1	FeCl ₂	DCM	70%
2	FeCl ₂ · 4H ₂ O	DCM	69%
3	FeBr ₂	DCM	50%
4	Fe(OTf) ₂	DCM	0% ^[a]
5	Ferrocène	DCM	0%
6	Fe(acac) ₃	DCM	0%
7	FeCl ₃	DCM	49%
8	FeCl ₃ · 6H ₂ O	DCM	42%
9	Fe ₂ O ₃	DCM	0%
10	Fe (métal)	DCM	0%

¹ N°CCDC 1030369

11	FeCl₂ ultra pur (99,99%)	DCM	65%
12	Aucun	DCM	0%
13	CuI	DCM	0% ^[a]
14	CoBr₂	DCM	Traces ^[a]
15	FeCl ₂	MeCN	36%
16	FeCl ₂	DMSO	28%
17	FeCl ₂	NMP	Traces
18	FeCl ₂	DMC	50%
19	FeCl ₂ (5 mol%)	DCM	52%
20	FeCl ₂ (20 mol%)	DCM	71%
21 ^[b]	FeCl ₂	DCM	0%
22 ^[c]	FeCl ₂	DCM	39%
23 ^[d]	FeCl ₂	DCM	72%
24 ^[e]	FeCl ₂	DCM	42%
25 ^[f]	FeCl ₂	DCM	0%

[a] réaction en chauffant à 40°C. [b] ABX remplacé par IBX (1.2 eq.) + TMSN₃ (1.2 eq.) [c] ABX (1.05 eq.). [d] ABX (1.5 eq.) [e] réaction sous air. [f] Température = 0°C

Tableau 5 : Optimisation

En présence d'autres catalyseurs de fer(II) ou fer(III) halogénés, le rendement diminue et l'utilisation de catalyseurs au fer non halogénés ou du fer métallique ne permet pas d'effectuer la réaction (Tableau 5, entrées 3 à 10). L'utilisation de FeCl₂ avec une pureté de 99.99% conduit à un rendement similaire, ce qui prouve que l'activité catalytique est bien liée au fer et non à des traces d'autres métaux (entrée 11).¹¹² L'utilisation de catalyseurs au cuivre ou au cobalt ne permet aucune conversion à température ambiante, nous avons cependant observé par CCM un début de conversion en concentrant le brut à l'évaporateur rotatif.

Le DCM étant un solvant cancérigène et polluant pour l'environnement, nous avons essayé de le remplacer par divers solvants aprotiques polaires (entrées 15 à 18). Il est à noter que le carbonate de diméthyle (DMC) offre de bons résultats (entrée 18). Le DMC est un solvant considéré comme « vert » et particulièrement intéressant car il ne pose pas de problème de toxicité et il se décompose en CO₂ et méthanol lorsqu'il est hydrolysé.¹¹³

Nous avons ensuite étudié l'influence de la charge catalytique (entrées 19 et 20). Augmenter la charge à 20 mol% ne permet pas d'augmentation significative de rendement, tandis que sa baisse à 5 mol% conduit à une forte baisse du rendement. De même, augmenter la quantité d'ABX à 1.5 équivalents ne

permet pas d'amélioration notable tandis que la diminuer à 1.05 équivalents mène à une forte baisse de rendement (entrées 22 et 23).

En nous inspirant des travaux de Xu,¹⁰⁷ nous avons essayé de remplacer l'ABX par de l'IBX et du TMSN₃ dans l'espoir de former *in situ* l'ABX et évitant ainsi sa synthèse en deux étapes, malheureusement sans succès (entrée 21).

Afin de tenter de limiter la formation de sous-produits **58** et **59** lors de la réaction, nous avons abaissé la température à 0°C. Cependant nous avons observé que la vitesse de la réaction baisse très fortement lorsque la température descend en-dessous de 15°C et qu'aucune réaction n'est observée à 0°C.

4.3. Evaluation du champ d'application

Une fois les conditions optimisées en main, nous les avons appliquées sur une large gamme d'énamides dont les synthèses ont été réalisées au laboratoire afin de déterminer le champ d'application de la réaction (Schéma 101).

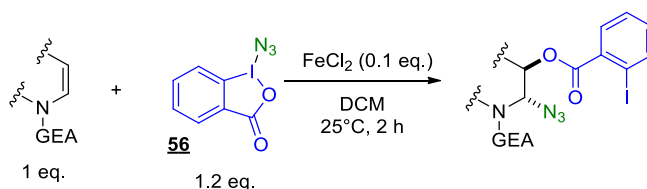
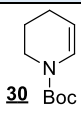
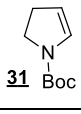
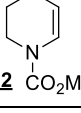
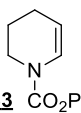
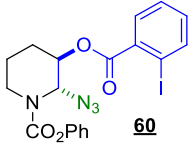
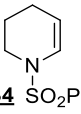


Schéma 101

a) Sur des ènecarbamates et des ènesulfonamides :

Entrées	Substrats	Produits oxyazidés	Rendements/ Observations
1	 30 Boc	/	Produit de départ
2	 31 Boc	/	Produit de départ
3	 32 CO ₂ Me	/	Produit de départ
4	 33 CO ₂ Ph	 CO ₂ Ph 60	42%
5	 34 SO ₂ Ph	/	Produit de départ

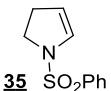
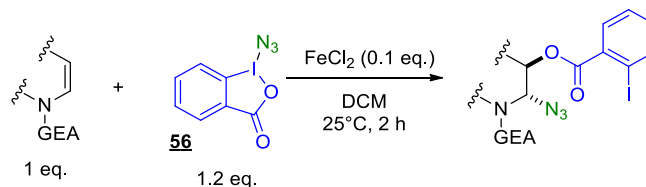
6	 35 SO ₂ Ph	/	Produit de départ
---	---	---	-------------------

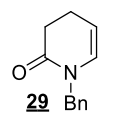
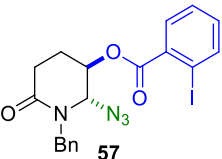
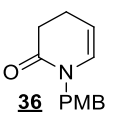
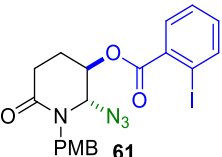
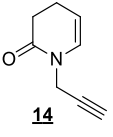
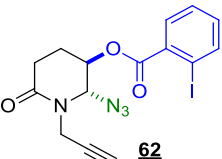
Tableau 6 : Oxyazidation d'encarbamates et d'ensulfonamides

Alors que la réaction fonctionne avec un bon rendement sur notre modèle de base endo-énamide, aucun produit attendu n'a pu être isolé à partir des encarbamates cycliques à 5 ou 6 chaînons (Tableau 6, entrées 1 à 3). Les RMN de bruts réactionnels montrent la présence du substrat énamide ainsi que des traces d'un autre composé. A défaut d'avoir pu les isoler, nous ne sommes pas en mesure de certifier que les traces observées soient bien le produit oxyazidé et non un produit secondaire proche. Seul le cas du composé à 6 chaînons dont l'atome d'azote est protégé par le groupe CO₂Ph permet d'obtenir le produit oxyazidé **60** avec un rendement correct de 42% (entrée 4). Nous avons également constaté que les ensulfonamides cycliques à 5 ou 6 chaînons ne sont absolument pas réactifs (entrées 5 et 6). Cette absence de réactivité est très probablement due à la forte électroattractivité du groupement sulfonyl qui diminue trop fortement la nucléophilie de la double liaison C=C de l'ensulfonamide. Augmenter la température de réaction à 35°C n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats.

b) Sur les endo-énamides

Face au manque de réactivité des encarbamates et des ensulfonamides, nous avons décidé de nous concentrer sur les endo-énamides préalablement synthétisés (cf I-3.2).



Entrées	Substrats	Produits oxyazidés	Rendements
1	 29 Bn	 57	70%
2	 36 PMB	 61	37%
3	 14	 62	50%

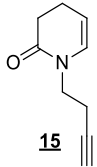
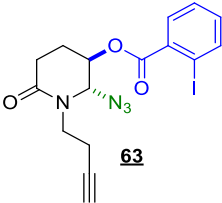
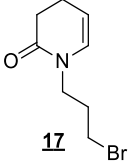
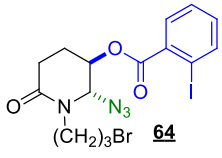
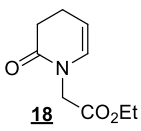
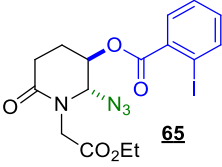
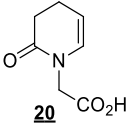
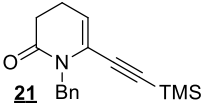
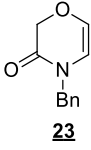
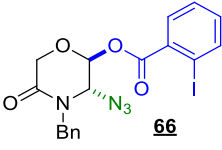
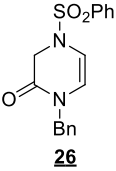
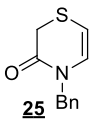
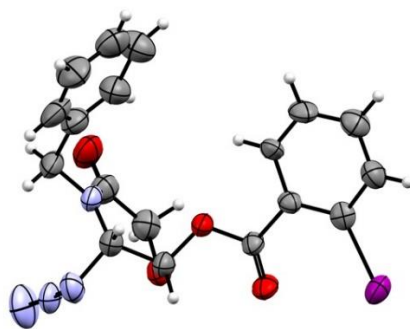
4			43%
5			72%
6			51%
7		/	Dégradation
8		/	Produit de départ + Dégradation
9			66%
10		/	Dégradation
11		/	Réactions secondaires

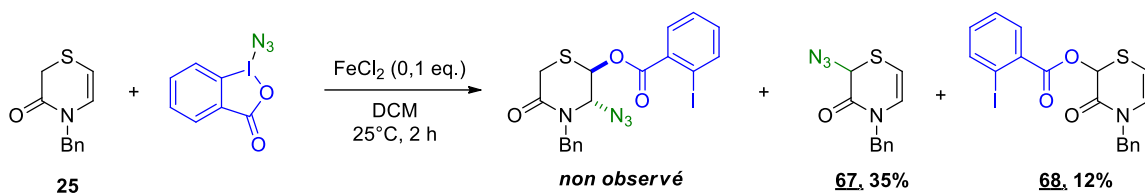
Tableau 7 : Oxyazidation d'endo-énamides

Les produits de difonctionnalisation sont obtenus avec des rendements de modérés à bons pour les composés endocycliques à 6 chaînons portant différentes chaînes sur l'atome d'azote. La réaction est compatible avec la présence d'alcynes terminaux et d'esters (entrées 3 à 6), mais n'est pas compatible avec les acides carboxyliques (entrée 7). L'énamide **21** substitué en position 2 par un alcyne est peu réactif et conduit à de la dégradation (entrée 8). Le manque de réactivité peut s'expliquer par la gêne stérique induite par le substituant et la dégradation due à des réactions secondaires sur l'intermédiaire radicalaire en α de l'azote et de l'alcyne.

Une analyse RX du composé **66** (entrée 9) a permis de valider sa structure et démontré que la présence de l'atome d'oxygène donneur d'électrons n'inverse pas la régiosélectivité de la réaction (Image 3).

Image 3 : Analyse RX du composé **66**²

En revanche, le composé **26** ne conduit qu'à de la dégradation (entrée 10) et, en appliquant les conditions standards à la 4-benzyl-1,4-thiazin-3-one **25**, le produit attendu n'a pas été observé (entrée 11). A la place, nous avons isolé le produit azidé et le produit estérifié sur la position en α du soufre (Schéma 102).

Schéma 102 : Réaction secondaire sur le noyau **25**

La réactivité particulière de ce noyau a déjà été mise en évidence par l'équipe de Yoshinaga en utilisant du *m*-CPBA.¹¹⁴ L'équipe de Shibano a également démontré la stabilité du cation sous forme de sel pendant un mois sous air à l'abri de l'humidité (Schéma 103).¹¹⁵

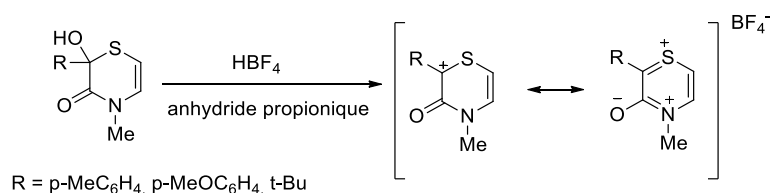


Schéma 103

Des essais complémentaires pour mieux comprendre cette réaction ont montré que la présence d'un catalyseur métallique acide de Lewis tel FeCl₂ ou ZnCl₂ est nécessaire à la réaction (Tableau 8, entrées 1 à 3). Le réactif d'iode hypervalent semble servir à la fois d'oxydant et de source de nucléophiles en libérant dans le milieu réactionnel du 2-iodobenzoate et l'anion N₃⁻ qui s'additionnent ensuite sur le cation intermédiaire décrit ci-dessus.

² N° CCDC 1574671

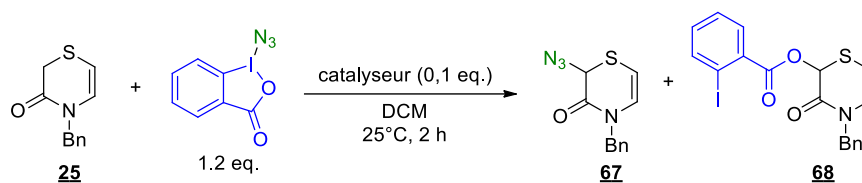


Schéma 104

Entrées	Catalyseurs (0.1 eq.)	Rendements <u>67</u>	Rendements <u>68</u>
1	FeCl ₂	35%	12%
2	Aucun	Traces	Traces
3	ZnCl ₂	35%	10%

Tableau 8

En présence de 1-cyano-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one, aucune réaction n'a lieu car l'utilisation de ZnCl₂ comme catalyseur ne permet pas de rompre la liaison I-CN et ainsi activer le composé d'iode hypervalent (Schéma 105).

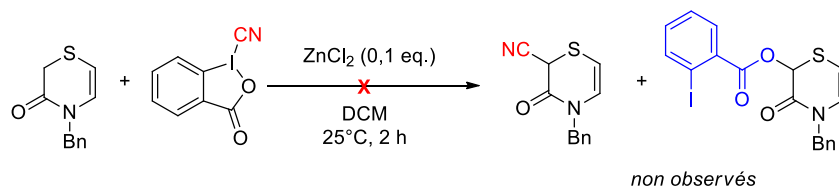
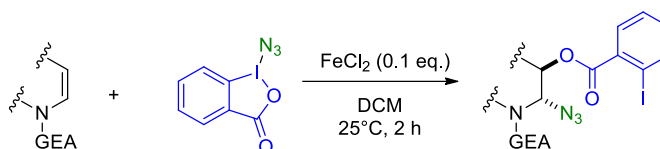


Schéma 105

c) Sur les composés *N*-vinyliques



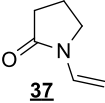
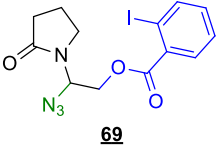
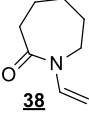
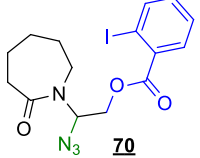
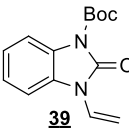
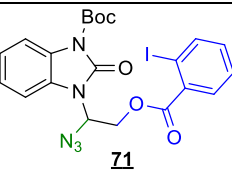
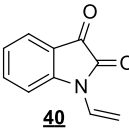
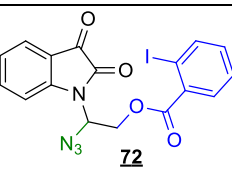
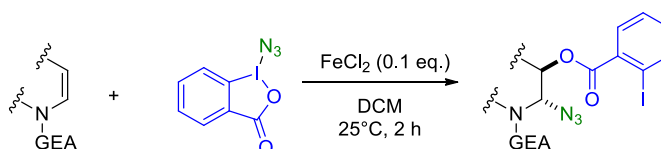
Entrées	Substrats	Produits oxyazidés	Rendements
1			64%
2			68%
3			14%
4			22%

Tableau 9 : Oxyazidation de substrats *N*-vinyliques

Lorsque la réaction est effectuée sur des énamides de type *N*-vinyl-lactame à 6 ou 7 chaînons dont la double liaison C=C est terminale, les produits **69** et **70** sont obtenus avec de bons rendements (Tableau 9, entrées 1 et 2), tandis qu'en présence des composés **39** et **40**, les rendements obtenus sont beaucoup plus faibles (entrées 3 et 4). Cela peut s'expliquer par la désactivation de la double liaison induite par le groupe carbonyle et à des réactions secondaires observées à partir de ces deux composés.

d) Sur d'autres substrats possédant le motif énamide

Nous avons enfin testé la compatibilité de notre méthodologie avec l'utilisation comme substrats de départ des hétérocycles azotés porteurs du motif énamide (Tableau 10).



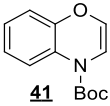
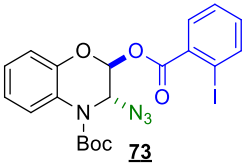
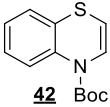
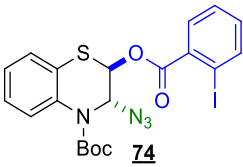
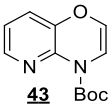
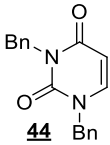
Entrée	Substrat	Produit oxyazidé	Rendements
1	 41	 73	40%
2	 42	 74	25%
3	 43	/	Produit de départ
4	 44	/	Produit de départ
5	 45	/	Produit de départ

Tableau 10 : Oxyazidation de substrats possédant le motif énamide

En présence des composés *tert*-butyl 4*H*-benzo[*b*][1,4]oxazine-4-carboxylate **41** et *tert*-butyl 4*H*-benzo[*b*][1,4]thiazine-4-carboxylate **42**, la réaction permet l'obtention des produits oxyazidés avec des rendements relativement modestes, tandis que l'analogue **43** moins riche en électrons n'est pas réactif (Tableau 10, entrée 1 à 3). De même, les composés uracile **44** et pyridone **45** dont la double liaison C=C est désactivée par le carbonyle ne sont pas assez nucléophiles pour permettre de former le produit oxyazidé, même en augmentant la température de réaction à 35°C (entrées 4 et 5).

4.4. Développement d'azidobenziodoxolones substitués originaux

Une fois le champ d'application et les limites de notre méthode démontrés, nous avons envisagé l'utilisation d'ABX variés substitués sur leur partie aromatique par différents groupes R afin d'obtenir un plus large panel de produits oxyazidés (Schéma 106).

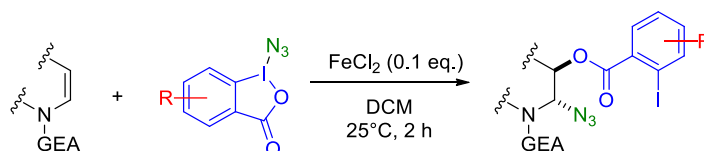


Schéma 106 : Objectif d'oxyazidation à l'aide d'ABX substitués

a) Synthèse d'ABX substitués

Pour cela, nous avons donc synthétisé de nouveaux ABX substitués originaux à partir des acides 2-iodobenzoïques correspondants en nous basant sur une voie de synthèse décrite dans la littérature (Schéma 107).^{93, 116, 90}

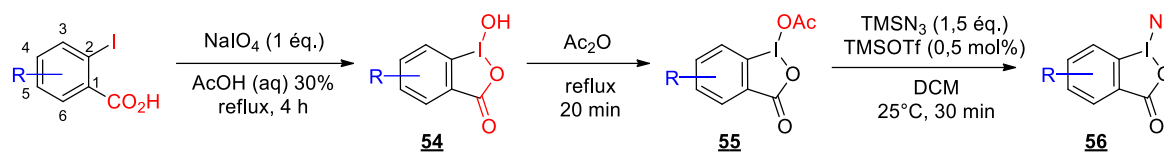


Schéma 107 : Synthèse d'ABX substitués

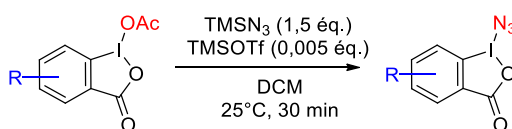
Entrées	Substrats	Hydroxy-benziodoxolones	Rendements	Acétoxy-benziodoxolones	Rendements
1			81%		91%
2			81%		91%
3			75%		87%
4			80%		81%
5			90%		88%
6			82%		90%
7			91%		91%
8			50%	/	0%

Tableau 11 : Synthèse des précurseurs d'ABX substitués

L'utilisation des acides iodobenzoïques commerciaux substitués en position 5 par des groupements donneurs (Me, OMe) et en position 4 ou 5 par des groupements attracteurs (Cl, F) a permis d'obtenir les 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ones correspondants. La réaction d'acylation permet ensuite d'obtenir les dérivés 1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-one avec d'excellents rendements (Tableau 11, entrées 2 à 7). Malgré l'intérêt d'introduire un groupement fortement électroattracteur, la synthèse du composé nitré potentiellement explosif n'a pas été réalisée pour des raisons de sécurité.

A notre grande déception, l'utilisation du dérivé de l'acide 2-iodobenzoïque méthylé en position 3 n'a pas permis d'obtenir l'acétoxybenziodoxolone correspondant du fait de l'encombrement stérique (Tableau 11, entrée 8). L'étude des acides 2-iodobenzoïques substitués en position 6 n'a pas été réalisée à cause de leur plus faible disponibilité commerciale.

Les acétoxybenziodoxolones obtenus ont ensuite été azidés en présence de TMSN_3 et d'une quantité catalytique de TMSOTf dans du dichlorométhane anhydre afin de limiter les réactions d'hydrolyse. Cette réaction a été réalisée derrière un écran de protection pour des raisons de sécurité bien qu'aucun incident n'ait eu lieu au cours de ces travaux.



Entrées	Substrats	ABX	Rendements	Rendements sur 3 étapes
1			82%	70%
2			47%	36%
3			35%	23%
4			70%	48%
5			94%	74%

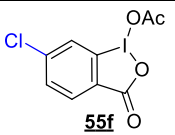
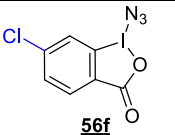
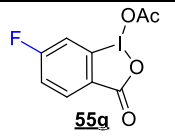
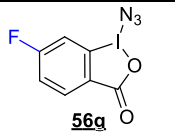
6			74%	55%
7			62%	51%

Tableau 12 : Synthèse des ABX substitués **56**, **56b-g**

Les ABX correspondants **56** ont été obtenus avec des rendements de corrects à excellents. Cette réaction d'azidation offre de meilleurs rendements à partir des composés appauvris en électrons (Tableau 12, entrées 4 à 7) qu'à partir de ceux enrichis en électrons (entrées 2 et 3). Nous avons finalement obtenu 6 nouveaux ABX substitués avec de bons rendements sur trois étapes et nous les avons utilisés sur notre modèle de référence (Schéma 108).

b) Utilisation des ABX substitués

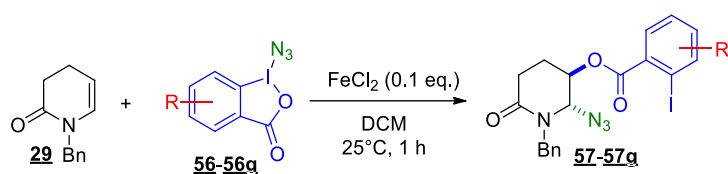
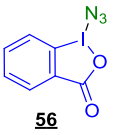
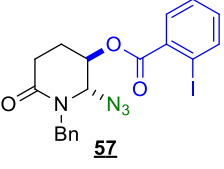
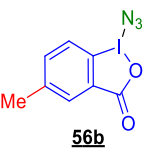
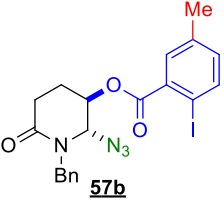
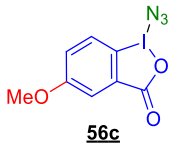
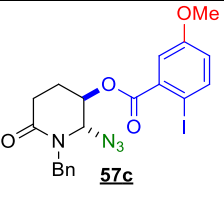


Schéma 108

Entrées	ABX	Produits oxyazidés	Rendements
1			70%
2			57%
3			49%

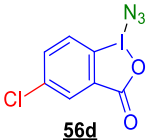
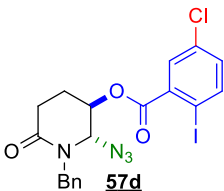
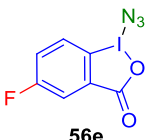
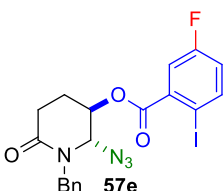
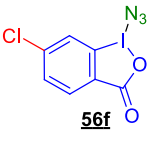
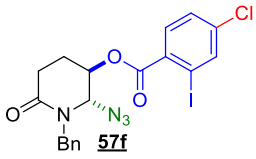
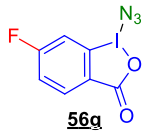
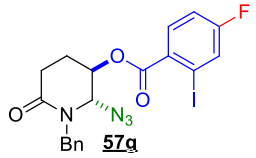
4	 56d	 57d	68%
5	 56e	 57e	56%
6	 56f	 57f	56%
7	 56g	 57g	60%

Tableau 13 : Synthèse des composés 57-57g par utilisation des ABX substitués

Nous avons obtenu les produits oxyazidés correspondants sous la forme d'un seul régio- et diastéréoisomère avec de bons rendements. La présence de substituants donneurs ou attracteurs ne semble avoir que peu d'influence sur le rendement de la réaction (Tableau 13). La principale limitation est donc l'accessibilité des ABX substitués.

4.5. Etude mécanistique

Après avoir étudié le champ d'application de notre méthodologie, nous avons cherché à comprendre le mécanisme de la réaction. Afin de vérifier si cette dernière procède selon un mécanisme radicalaire, nous avons ajouté de la benzoquinone ou de l'hydroxytoluène butylé (BHT) aux conditions standards d'oxyazidation. Dans les deux cas, nous avons observé une inhibition totale de la réaction. En présence de TEMPO et d'ABX fluoré **56e**, aucune trace de produit **57e** n'a été observée par RMN du fluor et nous avons été en mesure d'isoler l'adduit TEMPO **75** avec un rendement de 50% (Schéma 109). Ces résultats nous indiquent que le mécanisme de la réaction est radicalaire.

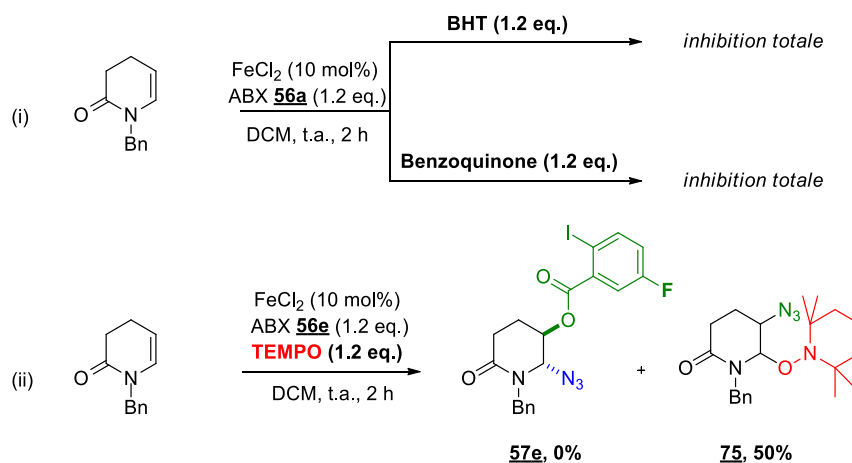
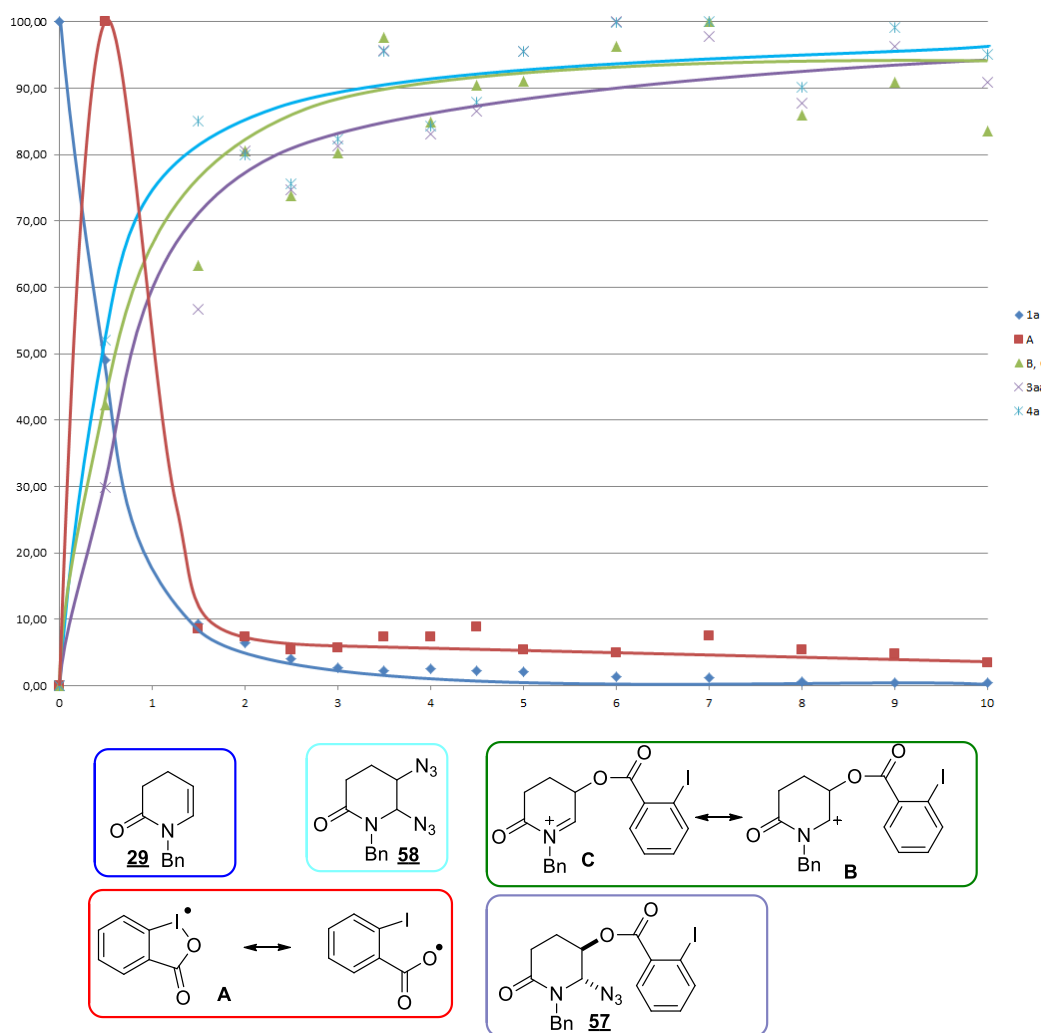


Schéma 109 : Utilisation d'inhibiteurs de radicaux

Afin de détecter des intermédiaires qui pourraient nous éclairer sur le mécanisme impliqué dans cette réaction, nous avons effectué un suivi HRMS de la réaction en collaboration avec Cyril Colas à l'ICOA. Nous avons ainsi été en mesure de déterminer la quantité relative des différentes espèces présentes au cours du temps (Graphique 1). On observe la formation rapide du radical **A** dont l'existence a déjà été observée par d'autres équipes^{117, 118} et la formation simultanée du produit **57** et du sous-produit diazidé **58**. Nous avons également détecté la présence du cation **B/C** que nous supposons être un intermédiaire de la réaction, cependant nous avons noté que sa quantité augmente au cours du temps. La présence de ce cation ayant également été observée lors de l'analyse du composé oxyazidé après isolation, nous en avons conclu qu'il s'agit d'un fragment du produit **57** qui se forme lors de l'ionisation. Bien que cette analyse ne permette pas de prouver le passage par un intermédiaire **B/C**, nous pensons, au vu des exemples de la littérature, que cet intermédiaire est bien présent dans notre mécanisme.



Graphique 1 : Quantités normalisées des différentes espèces détectées dans le milieu réactionnel au cours du temps

Fort de ces observations et des exemples de la littérature, nous proposons le mécanisme suivant permettant d'expliquer la régiosélectivité observée (Schéma 110). L'ABX subit une réduction mono-électronique de la part du Fe(II) pour donner le radical **A** qui va s'additionner sur la double liaison C=C de l'énamide pour donner, après oxydation, le cation **B** en équilibre avec l'iminium **C**. L'addition du N_3^- nucléophile sur ce cation intermédiaire forme le produit **D**. L'encombrement stérique important induit par le groupement ester explique la formation du produit *trans*. La présence de 2-iodobenzoate dans le milieu peut expliquer la formation du produit secondaire **E** par addition nucléophile.

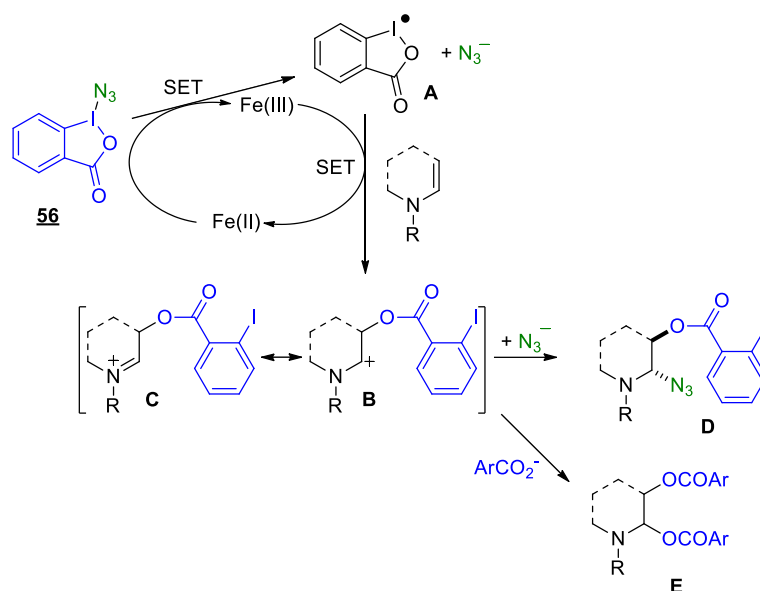


Schéma 110 : Mécanisme de la réaction d'oxyazidation

La formation du composé diazidé peut s'expliquer par un deuxième mécanisme largement décrit dans la littérature (cf II-3.2.) dans lequel l'ABX en présence de catalyseur métallique forme le radical $N_3^\bullet$ qui s'additionne sur la double liaison C=C de l'énamide pour donner, après oxydation, l'ion iminium **G**. L'addition du N_3^- nucléophile sur ce cation intermédiaire forme le sous-produit diazidé **H** (Schéma 111).

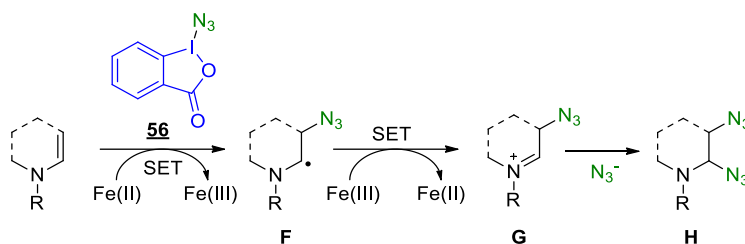


Schéma 111 : Mécanisme de la réaction secondaire de diazidation

4.6. Post-fonctionnalisation

Dans le but de valoriser notre étude, nous avons étudié différentes réactions de post-fonctionnalisation sur les différentes fonctions introduites lors de la réaction d'oxyazidation (Schéma 112). Ainsi la présence d'un aryle iodé permet d'envisager des couplages croisés métallo-catalysés, tandis que l'azoture peut être réduit en amine ou engagé dans des réactions de cycloaddition avec des alcynes. L'ester peut être hydrolysé afin de donner accès à l'alcool qui peut lui-même être engagé dans de nouvelles réactions. Cette richesse en termes de positions fonctionnalisables permet l'accès à la diversité moléculaire.

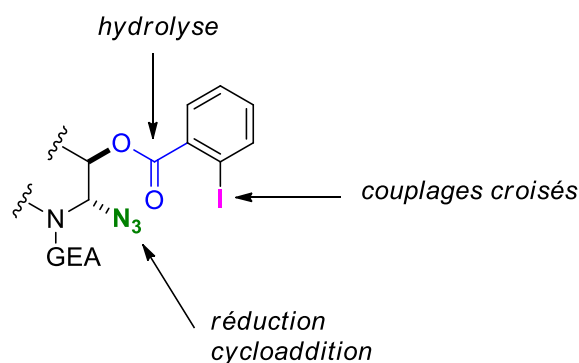


Schéma 112 : Positions post-fonctionnalisables

a) Par couplage croisé métallo-catalysé

Nous avons commencé notre étude en cherchant à effectuer des couplages métallo-catalysés sur le motif aryle iodé de nos molécules. Nous avons réalisé avec succès la réaction de Sonogashira à température ambiante ou à 0°C avec un alcyne alkylé ou silylé que nous avons déprotégé en présence de TBAF pour obtenir l'alcyne terminal **77**. (Schéma 113).

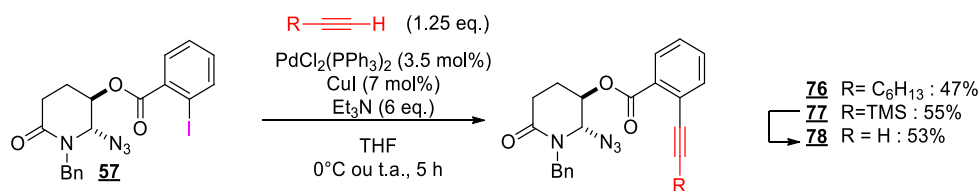


Schéma 113 : Couplage de Sonogashira

Encouragés par ces résultats, nous avons envisagé de réaliser un couplage de Stille avec de l'allyltributylstannane en utilisant des conditions décrites dans la littérature (Schéma 114, conditions a).¹¹⁹ Après 19 h de chauffage à 80°C, seuls les réactifs de départ ont été observés par suivi CCM. Nous avons donc augmenté la température à 100°C pendant 20 h, mais, à notre grande déception, seuls des produits de dégradations ont été observés. Nous avons alors essayé d'autres conditions en utilisant Pd(PPh₃)₄ comme une source de palladium (Schéma 114, conditions b). Nous avons cependant obtenu un mélange complexe dont le principal constituant était le substrat.

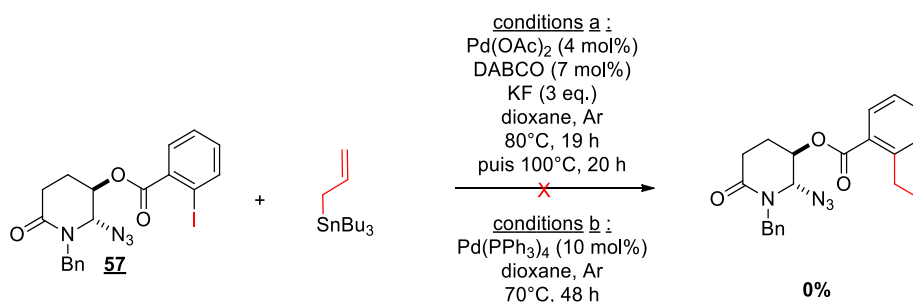


Schéma 114 : Couplage de Stille

En tenant compte des problèmes de toxicité et de purification inhérents à l'utilisation de l'étain, nous n'avons pas jugé pertinent de chercher à optimiser des conditions pour ce couplage. Au vu de la sensibilité de notre substrat à la dégradation, il nous est apparu qu'un couplage de Suzuki ne serait pas adapté à cause de risques d'hydrolyse de notre ester aromatique en présence de base en milieu aqueux (Schéma 115).

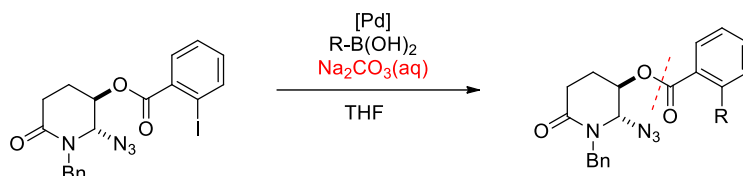


Schéma 115 : Couplage de Suzuki

Nous avons alors envisagé un couplage d'Ullmann utilisant une catalyse au cuivre. Les conditions classiques utilisées dans un premier temps n'ont permis qu'une faible conversion et l'obtention d'un mélange inséparable de deux composés non identifiés en plus du substrat (Schéma 116, i.). Nous avons alors essayé des conditions de couplage à température ambiante décrites dans la littérature.¹²⁰ A notre grande surprise, en appliquant ces conditions au substrat **66**, nous avons isolé deux fragments de la molécule.

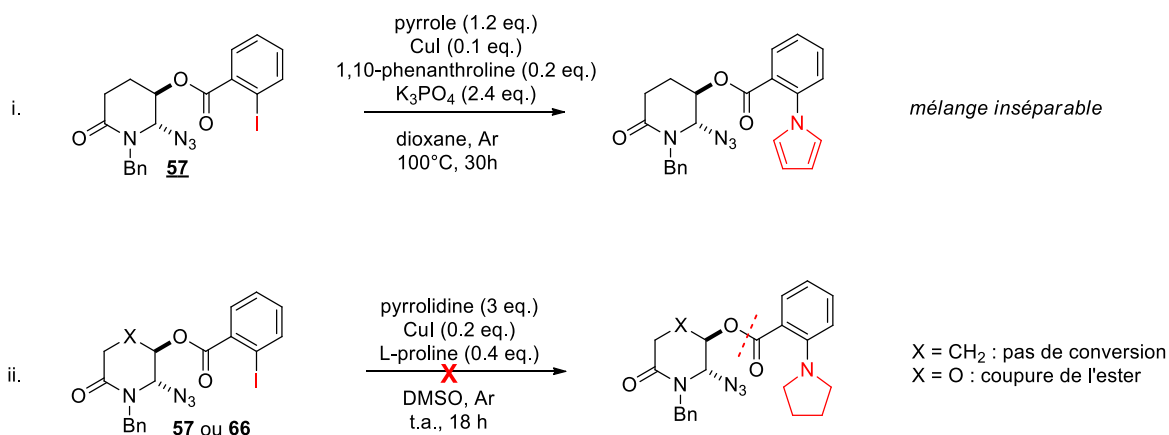


Schéma 116 : Couplage d'Ullmann

En posant l'hypothèse que cette fragmentation est due à la fonction acétal, nous avons reproduit les mêmes conditions sur le modèle **57**. Cependant, aucune conversion n'a été observée sans que nous puissions expliquer cette absence de réactivité tandis que le composé **66** semblait réactif mais trop peu stable (Schéma 116, réaction ii.).

Notre objectif n'étant non pas de développer des conditions de couplages optimisées sur nos substrats mais simplement de montrer la diversité moléculaire pouvant être atteinte à partir de nos composés oxyazidés, nous avons décidé de stopper ici nos travaux de post-fonctionnalisation par couplage sur l'aryle iodé pour nous concentrer sur les autres positions fonctionnalisables.

b) Par réactions sur l'azoture

La cycloaddition de Huisgen a été décrite par le chimiste du même nom en 1963.¹²¹ Cette réaction de cycloaddition [3+2] permet la formation d'un 1,2,3-triazole à partir d'un azoture et d'un alcyne mais nécessite cependant des températures élevées et conduit à un mélange de deux régioisomères en utilisant un alcyne non symétrique. Des travaux réalisés dans les années 2000 ont permis de contourner ces difficultés, soit à l'aide d'une catalyse au cuivre pour obtenir sélectivement le triazole 1,4-disubstitué,^{122, 123} ou grâce à l'utilisation d'une catalyse au ruthénium afin d'obtenir sélectivement le triazole 1,5-disubstitué (Schéma 117).^{124, 125}

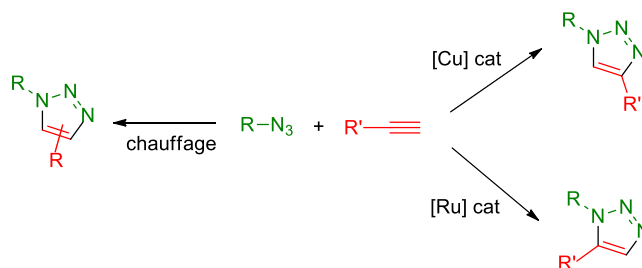


Schéma 117 : Cycloaddition [3+2] de Huisgen

Nous nous sommes donc attachés à valoriser l'azoture *via* la formation d'un triazole par cycloaddition 1,3 dipolaire de Huisgen catalysée au cuivre dans une réaction de chimie click¹²⁶ pour obtenir sélectivement le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué avec un excellent rendement (Schéma 118).

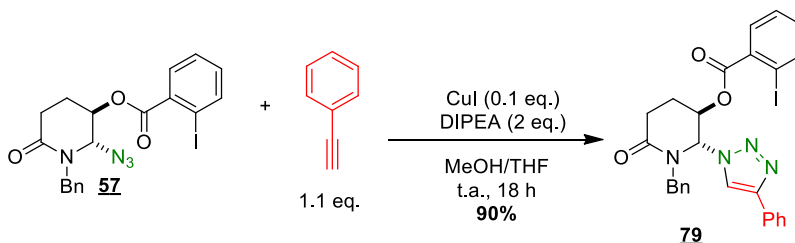


Schéma 118 : Synthèse de triazole par chimie « click »

Nous avons mis à profit la présence de l'alcyne et de l'azoture sur les produits **62** et **63** ainsi que des contraintes imposées par la géométrie des molécules pour réaliser une cycloaddition de Huisgen thermique intramoléculaire¹²¹ et obtenir ainsi exclusivement les 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitué avec des rendements quantitatifs par simple évaporation du solvant de réaction (Schéma 119).

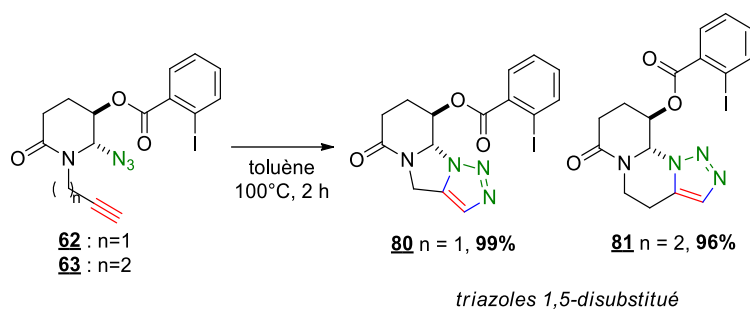


Schéma 119 : Synthèse de composés tricycliques par cycloaddition de Huisgen

Les structures aminales tricycliques obtenues sont des composés innovants dont la structure se rapproche d'alkaloïdes naturels présents dans le lycopodium ou encore dans le venin des fourmis tetraponera. La tétraponérine T8 a fait l'objet de plusieurs synthèses totales en raison de ces activités insecticides et neurotoxiques (Schéma 120).^{127–129, 130}

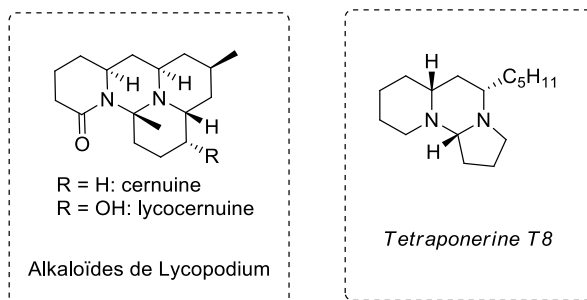


Schéma 120 : Alcaloïdes naturels possédant une structure aminale

Il est également à noter que depuis quelques années, l'activité biologique des dérivés 1,2,3 triazoles tricycliques a été largement décrite au sein de nombreuses cibles thérapeutiques telles que les récepteurs sigma-1, le virus du VIH ou en tant qu'agent de liaison d'ARN (Schéma 121).^{131–133}

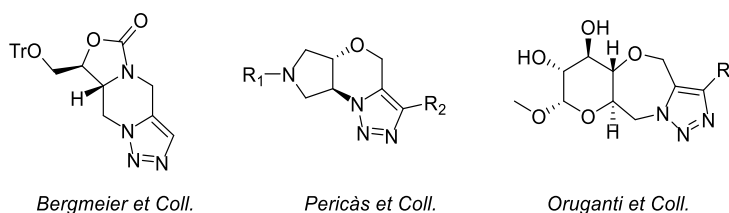


Schéma 121 : Quelques exemples de composés triazoles bioactifs

Au vu de l'intérêt d'accéder à ces structures des polycycliques contenant un triazole, le Dr. Rey-Rodriguez a réalisé la rétrosynthèse du composé tricyclique **C** en introduisant une fonction alcyne sur la molécule avant de réaliser la cycloaddition de Huisgen (Schéma 122).¹¹¹

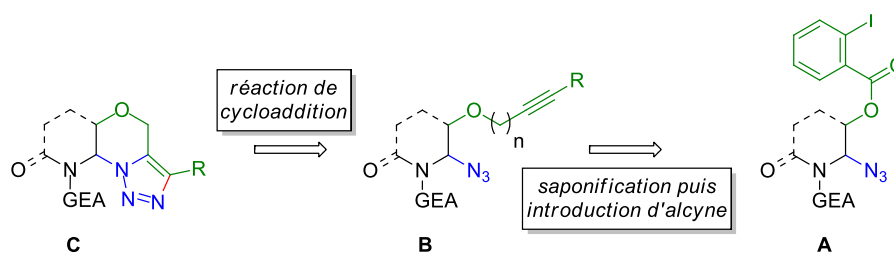
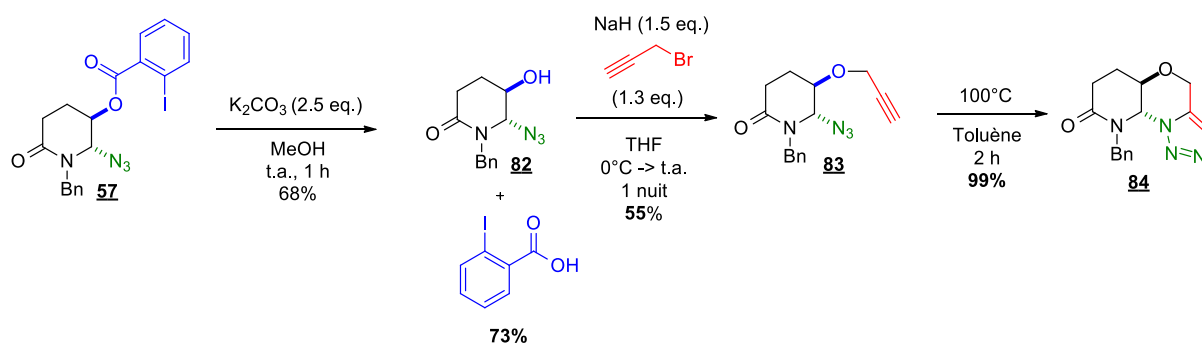


Schéma 122 : Rétrosynthèse de triazole

Dans une première étape, la saponification du produit **57** issu de l'oxyazidation a été effectuée en présence de carbonate de potassium (2.5 eq.) dans le méthanol pour donner l'α-azido alcool correspondant **82** avec de bons rendements. Lors de cette réaction, nous avons été en mesure d'isoler l'acide iodobenzoïque libéré et ce dernier peut être recyclé pour synthétiser à nouveau de l'ABX nécessaire à la réaction d'azidation.^{93, 116} La fonction alcyne a ensuite été introduite par une réaction de type Williamson afin de former l'éther propargylique en position C3. Ce dernier a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 55%. Après 2 h de chauffage dans le toluène, le produit tricyclique original **84** a été isolé avec un rendement quantitatif après évaporation du solvant de réaction (Schéma 123).

Schéma 123 : Synthèse du triazole tricyclique **84**

Nous avons ensuite poursuivi nos travaux de valorisation de la fonction azoture en réalisant la réduction de l'azoture en amine en présence de nickel de Raney sous atmosphère d'hydrogène, ce qui nous a permis d'isoler le produit **85** avec un très bon rendement. En réalisant la réaction en présence d'anhydride acétique, nous avons isolé avec succès le produit **86** N-acétylé (Schéma 124).

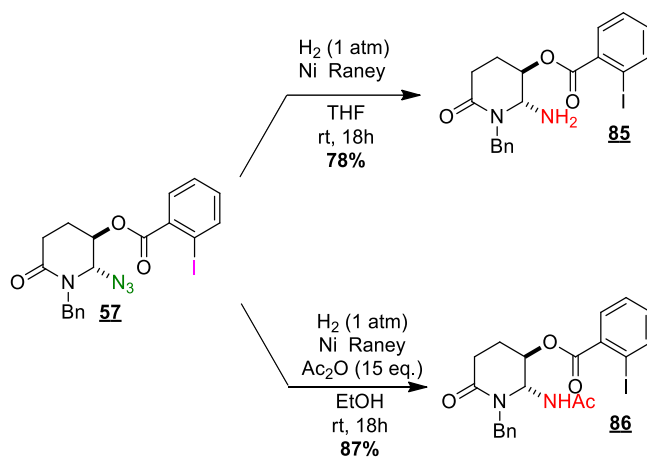


Schéma 124 : Réduction de l'azoture en amine

Nous avons ensuite décidé de mettre à profit ces conditions de réduction à partir d'un lactame portant une chaîne alkyle bromée pour réaliser de façon monotopie une cyclisation de l'amine primaire formée sur la chaîne aliphatique bromée. Nous avons ainsi isolé le produit cyclisé **87** avec un bon rendement. En remplaçant le nickel de Raney par du palladium sur charbon, nous avons observé la formation du produit cyclisé **88** déshalogéné sur l'aryle (Schéma 125). Dans les deux cas, le produit secondaire résultant de l'attaque de l'amine sur l'ester n'a pas été observé.

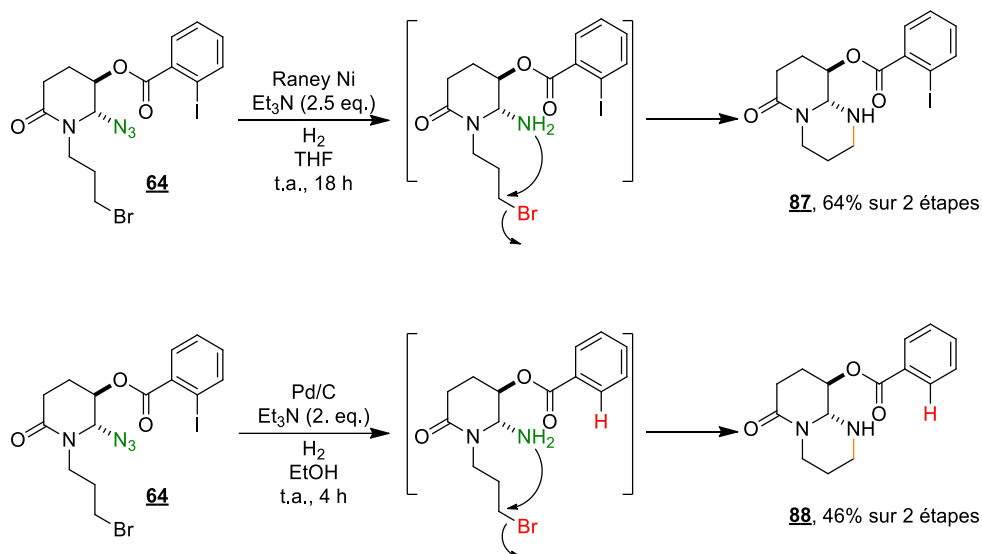


Schéma 125 : Réduction/cyclisation monotopie

Fort de ce succès, nous avons tenté d'appliquer la même méthode sur un lactame portant une chaîne fonctionnalisée par un ester. En utilisant les mêmes conditions que celles décrites précédemment, nous avons isolé comme unique produit l'amine **89** n'ayant pas cyclisé (Schéma 126).

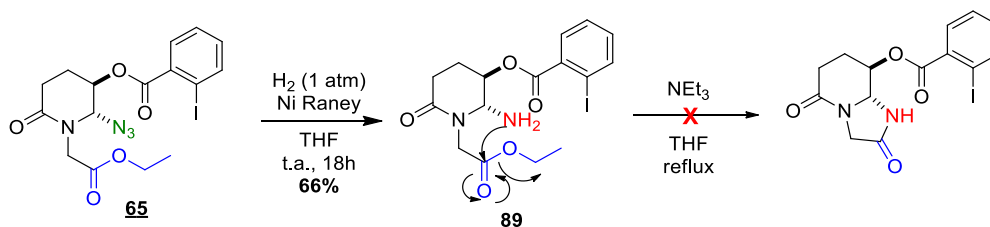


Schéma 126 : Tentative de réduction/lactonisation

Nous avons alors chauffé le composé au reflux en présence de triéthylamine sans parvenir à former le lactame attendu. A cause de la possibilité de réactions secondaires sur l'ester d'aryle, nous avons décidé de ne pas essayer d'autres conditions plus dures utilisant un acide ou une base plus forte.

c) Par utilisation d'acides de Lewis

Nous avons ensuite envisagé de tirer avantage du composé **66** de type acétal pouvant former un oxonium en présence d'un acide de Lewis qui pourrait être piégé par un nucléophile, permettant l'accès à de nouveaux composés difonctionnalisés (Schéma 127, **A**). Il est cependant important de noter qu'en présence d'un acide de Lewis, il est également possible de former l'ion iminium en éliminant l'azoture ; ce dernier étant généralement plus facile à générer par rapport à un ion oxonium (Schéma 127, **B**).

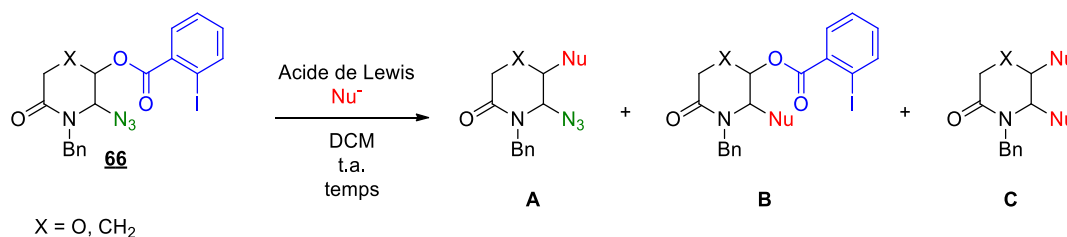


Schéma 127

Entrées	X	Acides de Lewis (x eq.)	Nucléophiles (x eq.)	Temps	Produits obtenu	Rendements
1	O	AlCl ₃ (3 eq.)	TMSCN (3 eq.)	20 h	/	0%
2	O	BF ₃ .Et ₂ O (3 eq.)	TMSCN (3 eq.)	8 h	B 90	52%
3	CH ₂	BF ₃ .Et ₂ O (5 eq.)	TMSCN (5 eq.)	8 h	B 91	29%

Tableau 14

Dans un premier temps, nous avons utilisé du TMS-CN comme nucléophile et AlCl_3 comme acide de Lewis. Cependant, aucune réaction n'a été observée (Tableau 14, entrée 1). En utilisant $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ comme acide de Lewis, une conversion partielle a été observée. Cependant, seul le produit **B** résultant de la formation de l'ion iminium intermédiaire a été observé (entrée 2). En utilisant des conditions similaires sur le composé **30**, nous avons également été capables d'isoler le composé **91** dont l'azoture a été substitué par un groupement nitrile (entrée 3). Cependant, le rendement de la réaction est modeste et les composés obtenus peuvent être synthétisés de manière plus simple.¹³⁴

La formation de l'iminium par élimination de l'azoture étant favorisée par rapport à la formation de l'oxonium, nous avons réduit l'azoture en amine et réalisé l'acylation en présence d'anhydride acétique suivant une réaction monotope (Schéma 128). Le groupement NHAc étant un moins bon groupement partant qu'une fonction azoture, nous avons traité le composé **92** avec 5 équivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et 5 équivalents de TMS-CN. Malheureusement, aucune réaction n'a été observée dans ces conditions. Une solution aurait été l'utilisation d'un acide de Lewis plus puissant comme TiCl_4 nécessitant de protéger l'amine secondaire.¹³⁵

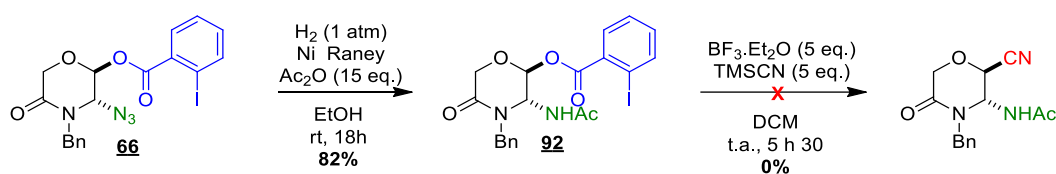


Schéma 128

5. Conclusion et perspectives

En conclusion, l'utilisation d'azotures d'halogène pour réaliser l'azidation d'oléfines implique des contraintes importantes dues à leur faible stabilité, ainsi qu'à la forte volatilité et toxicité de ces composés. Récemment, de nouvelles méthodologies d'azidation d'oléfines *via* une difonctionnalisation ont été développées en utilisant notamment la chimie de l'iode hypervalent. Pour cela, le 1-azido-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one (ABX) a montré être un réactif de choix. Cependant, aucun exemple de la littérature ne décrit la réaction de ce réactif d'azidation sur des substrats énamides.

L'objectif du travail présenté dans ce chapitre était d'étudier la réactivité des ABX sur les énamides en utilisant des conditions de catalyse au fer éco-compatibles. Nous avons ainsi développé avec succès une réaction de difonctionnalisation permettant d'introduire un azoture en position α ainsi qu'un groupement ester en position β d'énamides avec une régiosélectivité et une diastéréosélectivité totales. La méthode développée utilise comme catalyseur un sel de fer très accessible, ne nécessite pas de ligand et procède avec une excellente économie d'atomes à température ambiante. La source d'azoture utilisée est quant à elle facile à manipuler et relativement stable, limitant ainsi les risques d'accident et nous avons démontré la compatibilité de notre méthodologie avec l'utilisation d'un solvant vert.

Bien que la réaction nécessite des substrats riches en électrons pour obtenir de bons rendements et qu'elle soit sensible à l'encombrement stérique, le fait qu'une stéréosélectivité totale ait été observé en faveur du composé *trans* est un atout non négligeable. De plus, nous avons démontré que les structures oxyazidées obtenues peuvent être valorisées *via* différentes réactions de post-fonctionnalisation permettant d'accéder à des structures originales complexes et notamment des structures tricycliques contenant un triazole (Schéma 129).

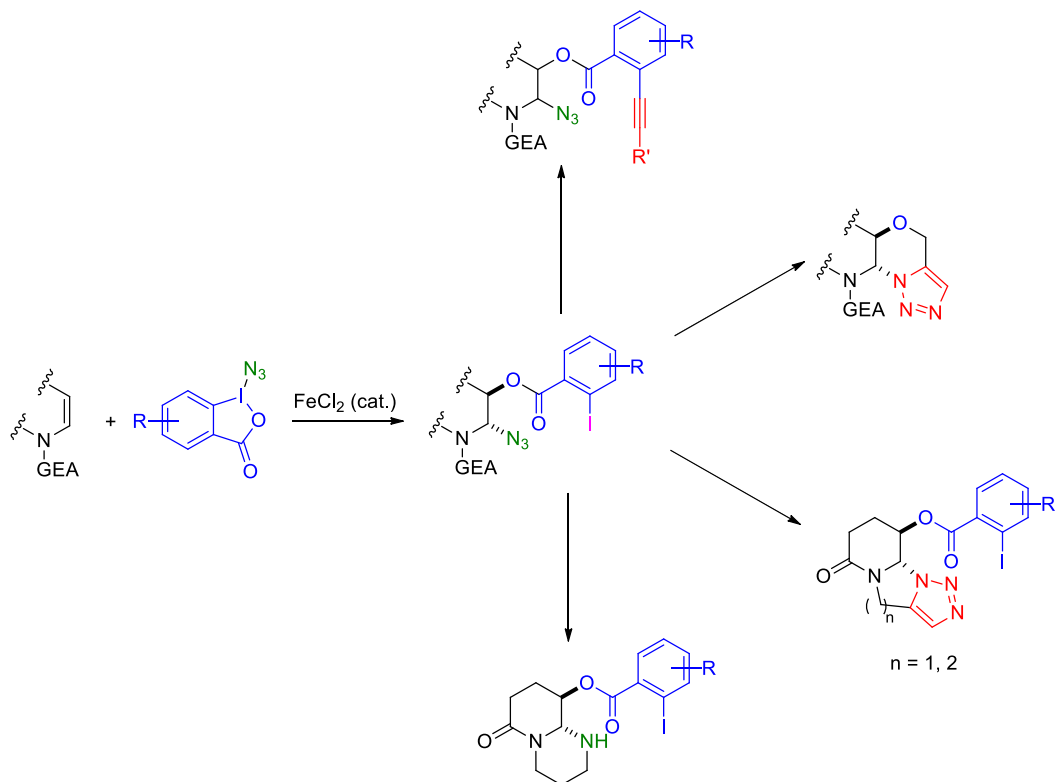


Schéma 129 : Bilan de l'oxyazidation d'énamides

Une perspective possible pour ce projet serait d'accéder à des dérivés d'iminosucres α -aminés possédant une diastéréosélectivité *trans*¹³⁶ tels que la XylINAc-isofagomine qui présente des activités inhibitrices sur les *N*-acetyl-hexosaminidases¹³⁷ ou la Siastatine B qui a été isolée en 1974 d'une culture de *Streptomyces* (Schéma 130).¹³⁸

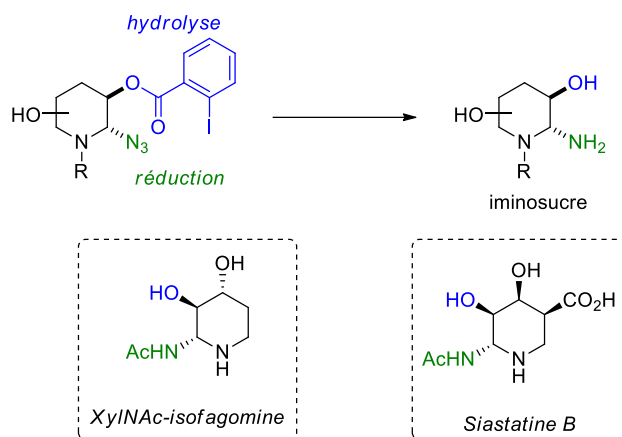


Schéma 130

Une autre perspective envisageable serait de remplacer l'ABX par le nouveau réactif ABZ très récemment développé par l'équipe de Waser.⁹⁵ La plus grande stabilité de ce composé permet sa synthèse à plus grande échelle dans des conditions de sécurité accrues. De plus, selon toute vraisemblance, la réaction mènerait à des produits originaux d'amido-azidation (Schéma 131).

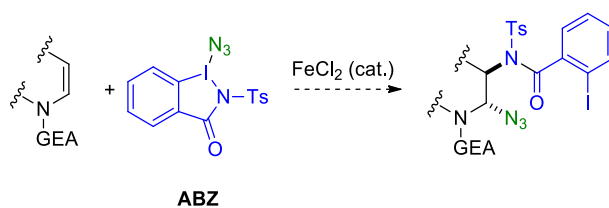


Schéma 131

Chapitre 3 : Alkylation d'énamides par catalyse au fer

1. Les réactions de couplages catalysées au fer sur les oléfines

1.1. Par couplage croisé sur des oléfines halogénées

Les premiers travaux sur les couplages croisés utilisant une catalyse au fer remontent aux années 1940 avec les travaux de Motez et Vavon sur le couplage des réactifs d'aryle Grignard et des halogénoalcanes.¹³⁹ En 1971, Kochi a montré que l'utilisation de FeCl_3 permet de réaliser le couplage entre des réactifs de Grignard et des vinyles bromés (Schéma 132),¹⁴⁰ un an avant que les équipes de Kumada et Corriu ne décrivent un couplage analogue en utilisant des sels de nickel appelé aujourd'hui couplage de Kumada-Corriu.^{141, 142}

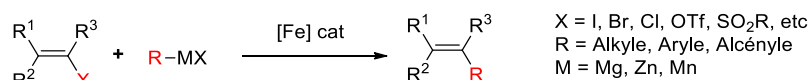
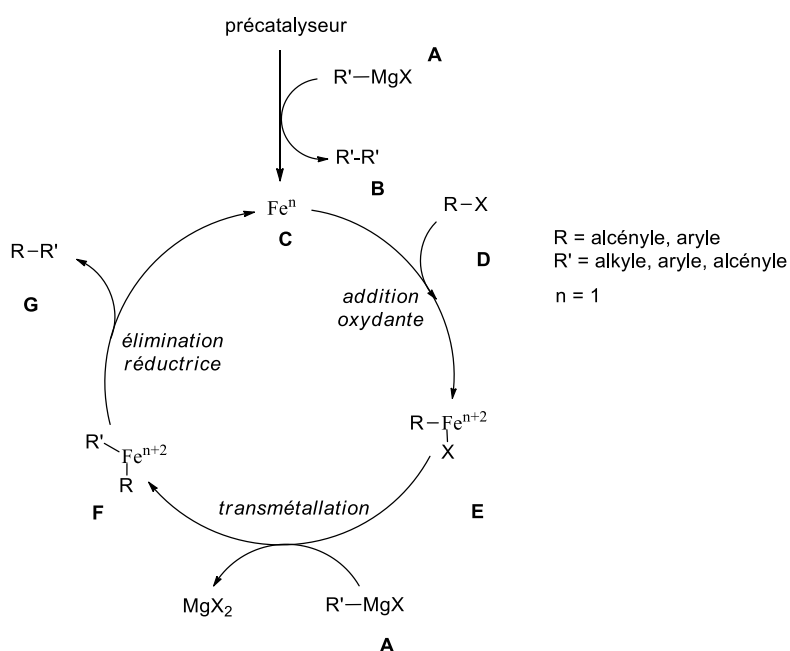


Schéma 132

Malgré ces travaux pionniers, les réactions de couplages catalysées au fer ont été éclipsées par le développement des couplages pallado-catalysés dans les années 1980. Le domaine de la catalyse au fer a ensuite été marqué par une renaissance à partir des années 2000 avec notamment les travaux de Fürstner, Nakamura¹⁴³, Hayashi et Bedford¹⁴⁴ sur le couplage des halogénoalcanes sur des arylmagnésiens.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour rationaliser cette réaction de couplage en faisant notamment intervenir les couples $\text{Fe(I)}/\text{Fe(III)}$ ou $\text{Fe(0)}/\text{Fe(II)}$. Des études récentes conduites par les équipes de Norrby et Bedford tendent à montrer que l'état de plus faible oxydation dans ces conditions est +1 et que l'élimination réductrice Fe(II) vers Fe(0) possède une barrière d'énergie trop importante.^{145, 146}



Bien qu'aucune preuve formelle n'ait été apportée, tout semble indiquer que le mécanisme implique le couple Fe(I)/Fe(III) dans le cycle catalytique (Schéma 133). La première étape du mécanisme est la réduction du précatalyseur en espèce catalytique active **C** par l'organomagnésien **A** avec formation concomitante du produit d'homocouplage **B**. L'addition oxydante de l'espèce halogénée **D** sur le centre métallique **C** conduit à la formation du complexe **E**. Celui-ci subit une transmétallation par l'organomagnésien **A** pour former l'espèce **F**. Après élimination réductrice, celle-ci libère le produit **G** et régénère l'espèce catalytique **C**.

Depuis quelques années, le regain d'intérêt pour la catalyse au fer a permis de mettre au point des synthèses de médicaments en utilisant des catalyseurs peu onéreux et peu toxiques. Une liste non-exhaustive d'exemples est présentée ci-dessous (Schéma 134).¹⁴⁷

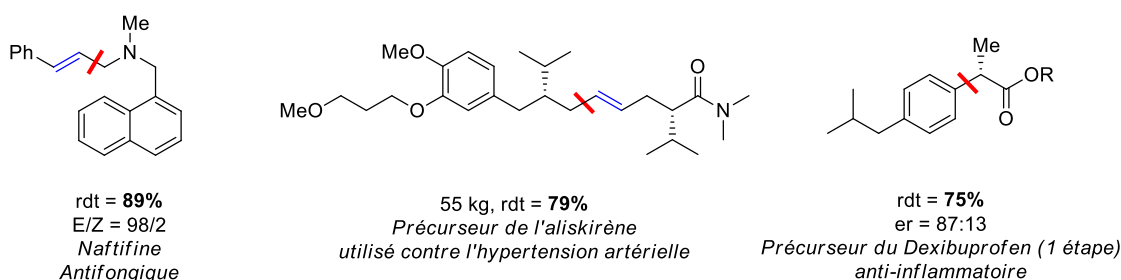


Schéma 134 : Quelques exemples de synthèses de molécules pharmaceutiques à l'aide d'une catalyse au fer

La synthèse de la Naftifine, un antifongique, a ainsi pu être réalisée avec un très bon rendement et en conservant la géométrie E de la double liaison C=C.¹⁴⁸ Lors d'une montée en échelle, l'utilisation de faibles charges catalytiques et le faible coût des catalyseurs utilisés revêt une grande importance. Ainsi, en utilisant seulement 2 mol% de Fe(acac)₃, l'équipe de Bandichhor a mis au point la synthèse d'un précurseur de l'aliskirène qui est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle, sur une échelle de plus de 50 kg.¹⁴⁹ Il a également été montré que la catalyse au fer peut permettre des couplages énantiosélectifs.¹⁵⁰ Ainsi, l'équipe de Nakamura a publié des conditions de couplage donnant des excès énantiomériques satisfaisants permettant d'obtenir, après hydrolyse de l'ester, le Dexibuprofen utilisé en tant qu'anti-inflammatoire.¹⁵¹

1.2. Par couplage sur la liaison C-H d'oléfines

Dans l'optique de développer une chimie durable, le développement de la fonctionnalisation C-H est un enjeu crucial. En effet, elle permet de former une liaison C-C avec une meilleure économie d'atomes et en s'affranchissant d'une étape de pré-fonctionnalisation. Depuis plusieurs dizaines d'années, de nombreux travaux ont montré la capacité de plusieurs métaux de transitions nobles dont entre autres le palladium, le rhodium ou le ruthénium¹⁵²⁻¹⁵⁴ à activer des liaisons C-H, l'exemple le plus connu étant la réaction de Heck. Cependant, la plupart de ces travaux portent sur l'arylation ou l'alcénylation d'oléfines. Les réactions d'alkylation présentent un plus grand défi car l'addition oxydante des halogénures d'alkyle sur le centre

métallique est beaucoup moins favorisée. De plus, dans le cas de la réaction de Heck, lorsque l'espèce Pd(II) formée possède un hydrogène en position β du palladium, une réaction secondaire d'élimination β -H se produit plus rapidement que l'insertion de l'alcène sur l'espèce palladiée (Schéma 135).

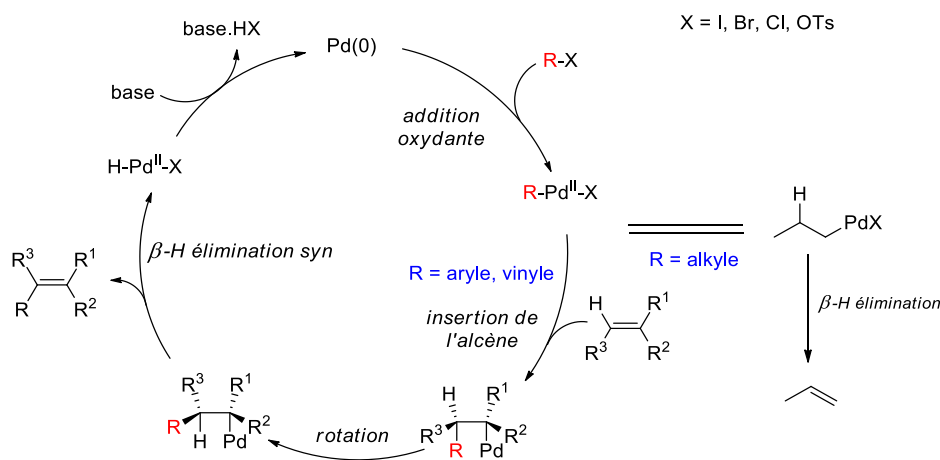


Schéma 135 : Cycle catalytique de la réaction de Heck

Pour cette raison, des réactions impliquant des mécanismes radicalaires ont été développés en utilisant différents métaux de transition, notamment le cobalt, le cuivre, le palladium ou le nickel.¹⁴ Cependant, alors que la catalyse au fer est utilisée dans les réactions de polymérisation,^{155, 156} seule l'équipe de Thomas a publié en 2017 l'alkylation d'oléfines par catalyse au fer (Schéma 136).¹⁵⁷ Bien que cette méthode ne soit limitée qu'aux styrènes suffisamment riches en électrons, l'utilisation de FeCl_2 sans ligand comme espèce catalytique et de carbonate de sodium en tant que base rend ce travail particulièrement intéressant de par sa facilité de mise en œuvre et le faible coût des réactifs utilisés.

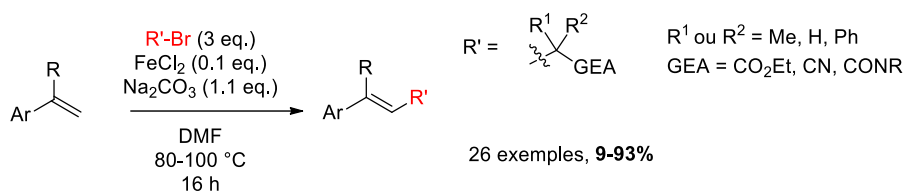


Schéma 136 : Alkylation de styrènes par Thomas *et al*

En utilisant des conditions similaires, l'équipe de Nishihara a très récemment décrit la synthèse de γ -lactones à partir d'alcènes pour la plupart de type styrène et d' α -halogénoacides ou esters en absence de base (Schéma 137).¹⁵⁸ Bien que les conditions de réaction soient similaires à celles décrites par Thomas, ici une attaque du carbonyle sur le carbocation intermédiaire **C** permet d'obtenir la lactone **D** après une hydrolyse dans le cas où le composé **B** est un ester et non un acide carboxylique. En présence d'un α -halogénoester et d'une base et en absence d'eau, la réaction permet d'obtenir le produit d'alkylation de l'alcène **E**.

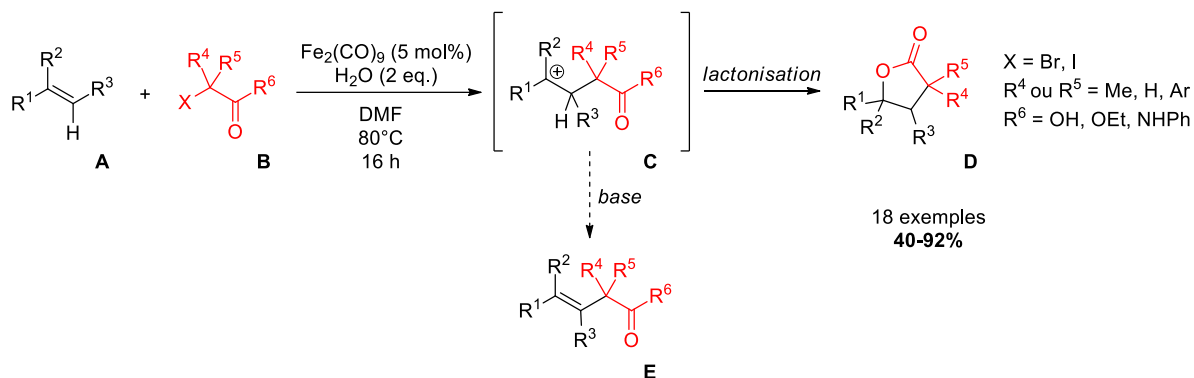


Schéma 137

Les couplages oxydants catalysés au fer sont peu nombreux dans la littérature. De plus, les exemples existants ne sont souvent décrits que sur des substrats de type styrène. Ainsi, aucun exemple de la littérature ne décrit l'alkylation de la position C3 d'énamides en utilisant une catalyse au fer. Cependant, plusieurs travaux permettant la formation de liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^3)$ en position C₃ d'énamides grâce à l'utilisation d'autres catalyseurs métalliques font l'objet du paragraphe suivant.

2. Etat de l'art de la formation de liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^3)$ en position 3 d'énamides

2.1. Introduction

Face à l'intérêt croissant des énamides et à la formation de liaisons C-C, plusieurs équipes, dont la nôtre, ont largement étudié la fonctionnalisation des différentes positions d'énamides en utilisant notamment la catalyse métallique.¹⁵⁹ Cependant, la grande majorité de ces travaux ne portent que sur la formation de liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^2)$. En effet, plusieurs méthodes permettent d'introduire des aryles (*via* des couplages de type Heck ou Fujiwara–Moritani),^{160, 161} des accepteurs de Michael^{162, 163} ou encore de réaliser des réactions d'acylation.¹⁶⁴

Nous avons vu précédemment que la formation de liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^3)$ représente un grand défi. Pour cette raison, la grande majorité des réactions décrites dans la littérature exploite la réactivité des radicaux. Le mécanisme général simplifié de la fonctionnalisation d'énamides par voie radicalaire est présenté ci-dessous (Schéma 138).

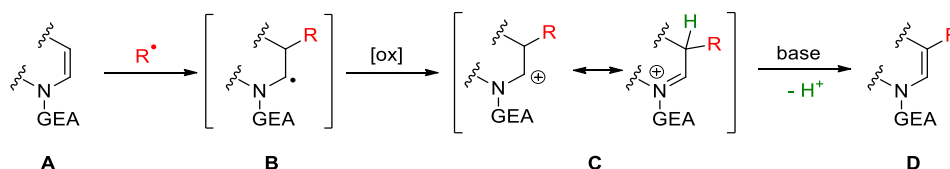


Schéma 138

Un radical préalablement généré vient s'additionner sur la position nucléophile de l'énamide **A** en β de l'azote, conduisant à la formation d'une espèce radicalaire intermédiaire **B** qui est oxydée rapidement en carbocation stabilisé par sa forme mésomère, l'ion iminium **C**. L'utilisation d'une base permet d'arracher le

proton en position β de l'azote pour reformer la double liaison C=C de l'énamide et obtenir l'énamide **D** fonctionnalisé en position C₃.

Dans un souci de simplification, le mécanisme des réactions présentées dans cette partie ne sera explicité que s'il diffère de ce schéma général.

2.2. Trifluorométhylation

L'intérêt du groupement trifluorométhyle n'est plus à démontrer. Il est connu pour augmenter la stabilité métabolique et la lipophilie des molécules, ce qui explique sa présence dans un grand nombre de molécules pharmaceutiques et de produits agro-pharmaceutiques commercialisés (Schéma 139).

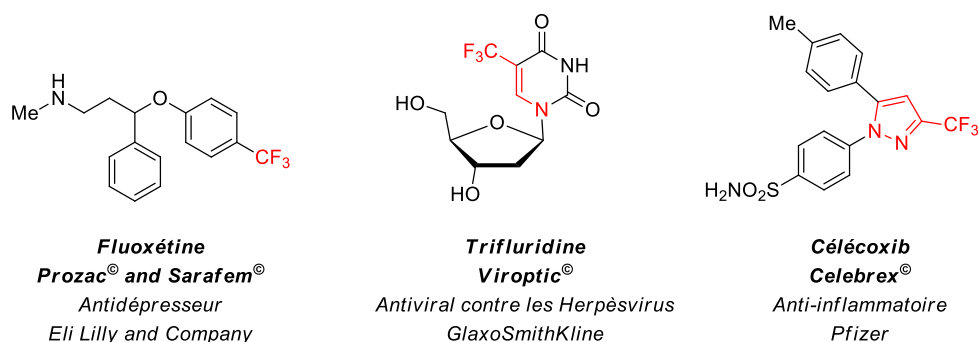


Schéma 139 : Quelques exemples de médicaments trifluorométhylés

L'introduction d'un groupement trifluorométhyle sur des énamides constitue une stratégie intéressante car permettant l'accès à des hétérocycles fluorés. Le premier exemple décrit dans la littérature est la trifluorométhylation d'uracile publiée par le groupe de Yamakawa en 2008 grâce à l'utilisation de trifluoroiodométhane (CF_3I) dans des conditions de type Fenton (Schéma 140).¹⁶⁵ Ces travaux permettent également d'accéder à des uridines et notamment la trifluridine (Schéma 139). Cependant l'utilisation de CF_3I gazeux, qui doit être préalablement dissous dans le DMSO, et la limitation de la réaction aux substrats de type uracile rend nécessaire le développement de stratégies alternatives.

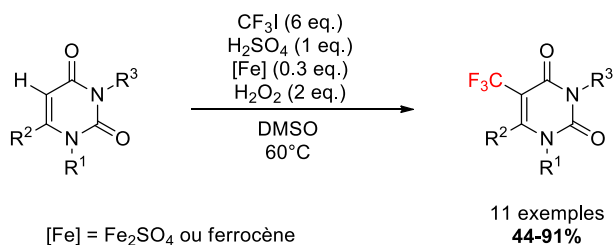


Schéma 140 : Trifluorométhylation d'uraciles par Yamakawa *et al*

En utilisant le réactif de Togni II facile à manipuler comme source de trifluorométhyle et du cuivre (I) en tant que catalyseur, l'équipe de Loh a décrit la première trifluorométhylation d'énamides secondaires non aromatiques par fonctionnalisation directe de liaisons C-H (Schéma 141).¹⁶⁶ La réaction de fluoroalkylation

est réalisée à température ambiante et permet d'obtenir les énamides de géométrie E avec de bons rendements.

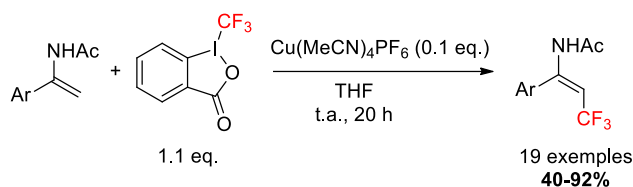


Schéma 141 : Travaux de Loh *et al*

Il est intéressant de noter qu'en testant différents inhibiteurs de radicaux, l'utilisation de BHT n'a pas d'influence significative sur le rendement de la réaction, ce qui suppose un mécanisme non radicalaire. D'autre part, l'emploi de TEMPO inhibe la réaction, ce qui est expliqué par les auteurs selon deux hypothèses : le TEMPO peut directement réagir avec le réactif de Togni et former le TEMPO-CF₃ ou être responsable de l'oxydation du cuivre(I) en cuivre(II), le rendant inactif dans le cycle catalytique. Ainsi, bien qu'un mécanisme radicalaire ne puisse pas être totalement écarté, les auteurs proposent un mécanisme impliquant la formation d'un pont iodonium intermédiaire (Schéma 142).

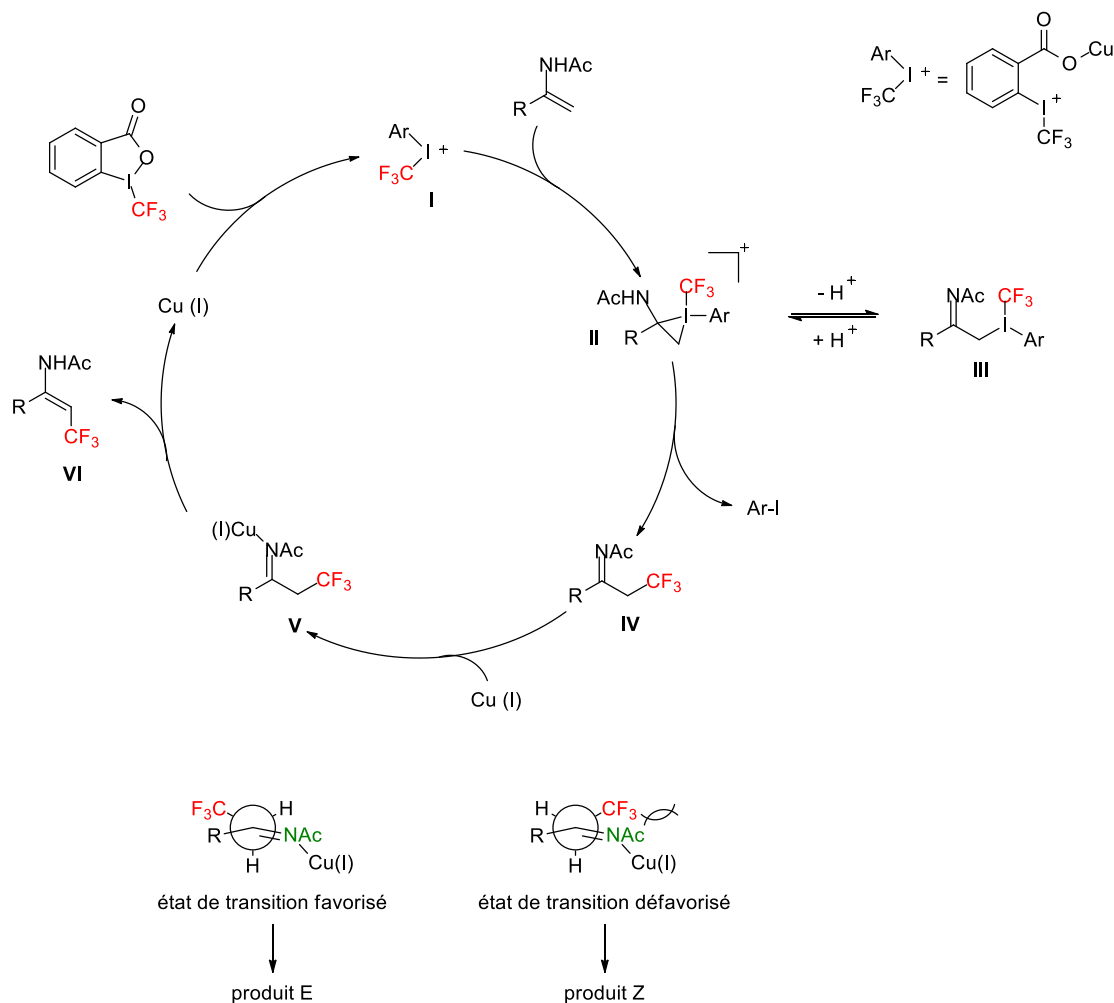


Schéma 142 : Mécanisme proposé par Loh

La stéréosélectivité observée lors de la réaction est probablement due aux interactions stériques entre le groupement trifluorométhyle et l'amide lié au cuivre qui favorisent l'état de transition conduisant à l'isomère E.

Notre équipe a quant à elle développé la trifluorométhylation d'énamides tertiaires non aromatiques en utilisant pour la première fois une catalyse au fer en présence du réactif de Togni II comme source de trifluorométhyle (Schéma 143).¹¹⁰ En revanche, à la différence des travaux de Loh, l'étude du mécanisme en présence de différents inhibiteurs de radicaux a prouvé sans ambiguïté qu'il s'agit d'un processus radicalaire.

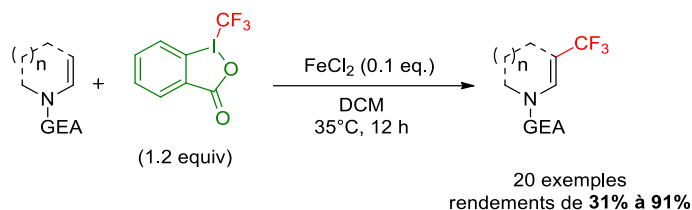


Schéma 143

Les travaux de l'équipe de Yu ont montré qu'il était également possible d'effectuer la trifluorométhylation d'énamides tertiaires avec une diastéréosélectivité totale en faveur des énamides E en présence du réactif de Umemoto grâce à une activation par irradiation lumineuse à l'aide de diodes électroluminescentes blanches (Schéma 144).¹⁶⁷ Le point clé de cette méthode est qu'elle s'effectue à température ambiante en absence de photocatalyseur. L'intérêt est d'autant plus grand que la plupart des photocatalyseurs à base d'iridium ou de ruthénium sont chers et/ou nécessitent plusieurs étapes de synthèse.

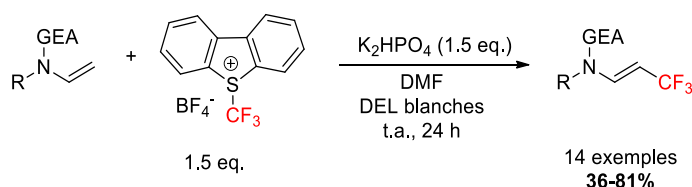


Schéma 144

2.3. Fonctionnalisation radicalaire par des α -halogénocarbonyles

En présence d'AIBN en tant qu'initiateur de radicaux, l'équipe de Wu a réalisé l'alkylation radicalaire de N-vinyloxazolidinones avec des rendements allant de modérés à bons (Schéma 145).¹⁶⁸ Cette méthode nécessite cependant l'utilisation de sels d'étains qui posent des problèmes de toxicité et de purification. De

plus, la réaction n'a lieu qu'avec les réactifs iodés, le couplage avec des dérivés bromés nécessite l'ajout d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) permettant la formation du dérivé iodé *in situ*.

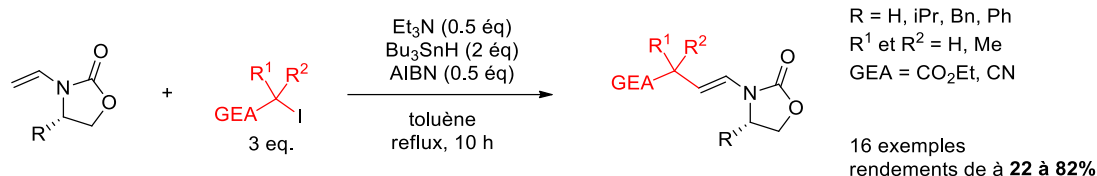


Schéma 145

En utilisant des conditions de photocatalyse à l'iridium, l'équipe de Yu a développé une méthode offrant la possibilité d'introduire différents α -bromocarbonyles sur des énamides et ènecarbamates tertiaires de géométrie *Z* avec de très bons rendements. La méthode présente l'avantage d'être totalement stéréosélective et d'être réalisée à température ambiante dans des conditions douces, mais elle nécessite cependant des bromures d'alkyles très déficients en électrons comme les malonates ou le bromodifluoroacétate. Aucune réactivité n'est observée par les auteurs en réalisant la réaction sur des énamides *E* (Schéma 146).¹⁶⁹

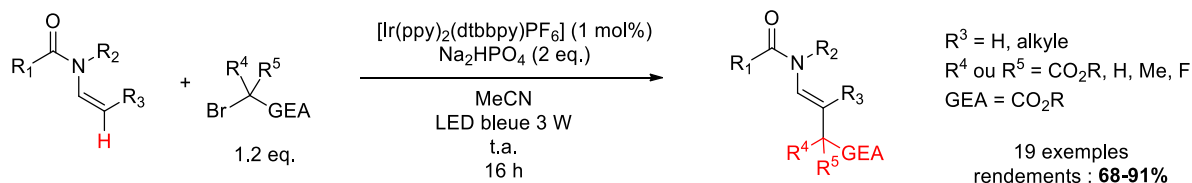


Schéma 146

L'équipe de Loh a décrit l'alkylation d'énamides secondaires avec des α -bromocarbonyles en utilisant une catalyse au palladium et de l'acétate d'argent en tant qu'additif. (Schéma 147).¹⁷⁰

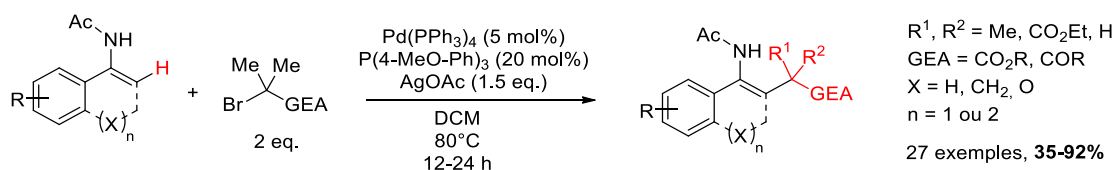


Schéma 147

Lors de l'étude mécanistique, les auteurs ont noté qu'une inhibition totale de la réaction est observée en ajoutant du TEMPO aux conditions standards. L'adduit TEMPO a quant à lui été isolé avec un rendement de 50% (Schéma 148, i.). De plus, seul le produit d'ouverture du cyclopropane a été identifié (Schéma 148, ii.). Ces observations indiquent que la réaction se produit selon un mécanisme radicalaire et non selon un mécanisme de couplage de type Heck.

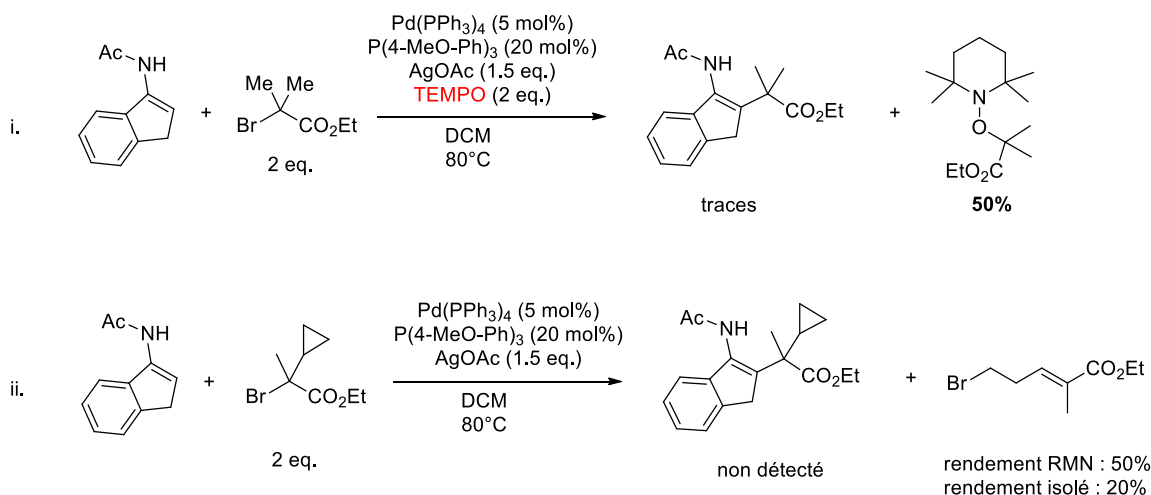


Schéma 148

En se basant sur ces observations, les auteurs ont proposé le mécanisme radicalaire suivant (Schéma 149).

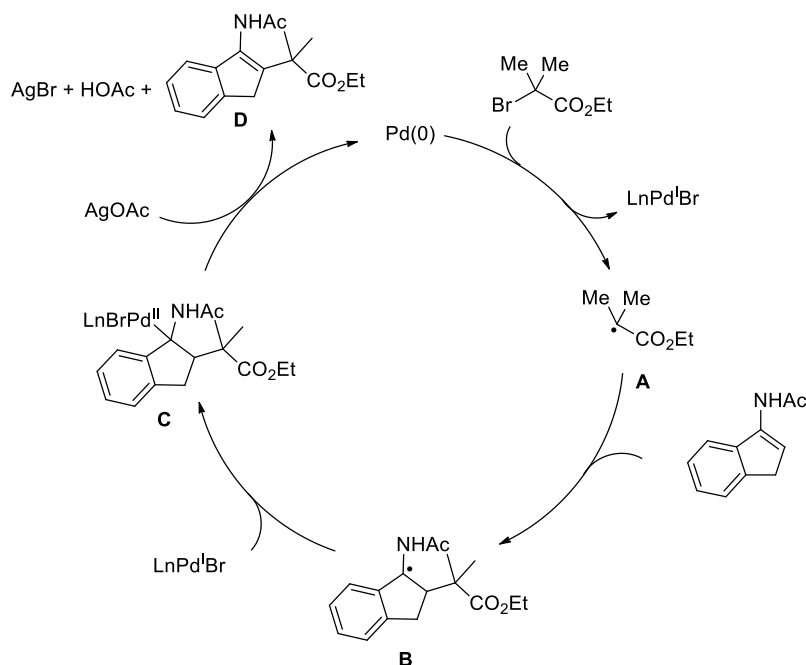


Schéma 149

Dans un premier temps, la rupture de la liaison C-Br du α -bromocarbonyl par le Pd(0) forme l'espèce Pd(I) et le radical énoate **A**. Ce dernier s'additionne sur la double liaison C=C de l'énamide pour conduire à l'intermédiaire **B** sur lequel vient s'additionner l'espèce Pd(I) pour former l'espèce palladiée **C**. Une étape d'élimination réductrice en présence d'acétate d'argent permet enfin de libérer le produit **D** et de régénérer l'espèce Pd(0).

3. Résultats et discussions

3.1. Résultats antérieurs et objectifs

Du fait des propriétés uniques du fluor et de sa présence dans de nombreux médicaments et produits agrochimiques mis sur le marché, il y a une forte demande de méthodologies permettant d'introduire des groupements fluorés. C'est pourquoi notre équipe s'est intéressée à la difluoroacétylation de la position C3 d'oléfines riches en électrons telles que les énammides en collaboration avec X. Pannecoucke et L. Grimaud (Schéma 150).^{171, 172}

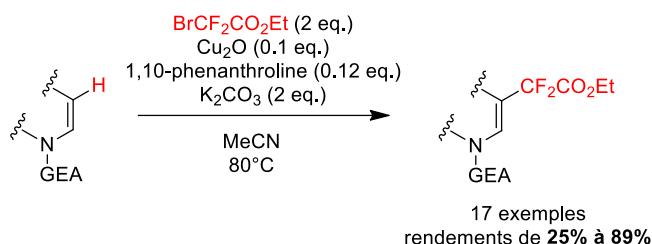


Schéma 150 : Difluoroacétylation d'énammides

Dans le but de développer des méthodologies de synthèse plus éco-compatibles, notre objectif est de développer de nouvelles conditions utilisant une catalyse au fer et d'élargir le champ d'application à d'autres halogénures d'alkyle afin de couvrir un plus large espace chimique. Lors de l'étude bibliographique, nous avons constaté que si un grand nombre de méthodes permettent de coupler des oléfines avec des alkylnagnésiens, très peu permettent de réaliser la réaction avec des halogénures d'alkyle.¹⁵⁷ Sur l'exemple particulier des énammides, bien que plusieurs méthodologies performantes aient été développées en utilisant notamment la photocatalyse, à notre connaissance aucun exemple d'alkylation de la position C3 d'énammides n'a été décrit en présence d'un halogénoalcane et d'un catalyseur au fer. Ainsi, fort des travaux précédents réalisés au laboratoire sur la difluoroacétylation d'énammides catalysée au cuivre et de la trifluorométhylation catalysée au fer combinés aux travaux récents de la littérature montrant la capacité des sels de fer à former des radicaux à partir d' α -halogénocarbonyles, notre objectif est de réaliser l'alkylation C₃ d'énammides à l'aide d'une catalyse au fer (Schéma 151).

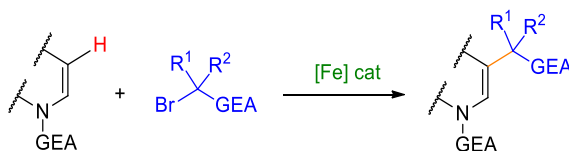


Schéma 151 : Objectifs d'alkylation de position C₃ d'énammides par catalyse au fer

3.2. Optimisation de la réaction

Afin d'établir les conditions optimales de la réaction, nous nous sommes basés sur les conditions préalablement développées par notre équipe pour réaliser la difluoroacétylation d'énamides catalysée au cuivre, c'est-à-dire en utilisant de la 1,10-phenanthroline en tant que ligand, du carbonate de potassium comme base dans l'acétonitrile à 85°C en présence de bromodifluoroacétate de formule $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ en tant qu'halogénure d'alkyle et en remplaçant le cuivre par un catalyseur au fer (Schéma 152).¹⁷¹ Dans cette étude, les rendements RMN ^{19}F ont été calculés en utilisant du α,α,α -trifluorotoluène comme étalon interne.

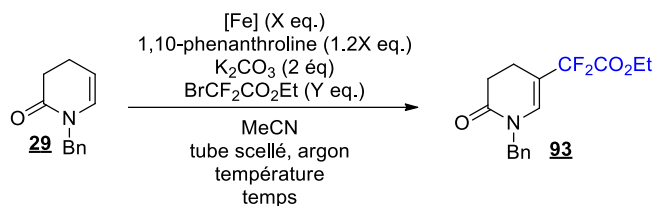


Schéma 152

Entrées	[Fe] (X eq.)	$\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (Y eq.)	Températures	Temps	Rendements RMN (^{19}F)
1	FeCl_2 (0.1 eq.)	2	85°C	22 h	9%
2	FeCl_2 (0.1 eq.)	2	105°C	22 h	42%
3	FeCl_2 (0.1 eq.)	4	105°C	22 h	70%
4	FeCl_2 (0.2 eq.)	2	105°C	22 h	79%
5	FeCl_2 (0.3 eq.)	2	105°C	22 h	65%
6	FeCl_2 (0.2 eq.)	2	105°C	42 h	91%
7	FeCl_2 (0.2 eq.)	3	105°C	22 h	86%
8 ^[a]	FeCl_2 (0.2 eq.)	3	105°C	22 h	54%
9	FeCl_2 99.999% (0.2 eq.)	3	105°C	22 h	86%
10	FeCl_3 (0.2 eq.)	3	105°C	22 h	60%
11	FeBr_2 (0.2 eq.)	3	105°C	22 h	57%
12	$\text{Fe}(\text{OTf})_2$ (0.2 eq.)	3	105°C	22 h	67%
13	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.2 eq.)	3	105°C	22 h	52%

14	Ferrocène (0.2 eq.)	3	105°C	22 h	19%
15	Fe(Oac)₂ (0.2 eq.)	3	105°C	22 h	35%
16	Fe(acac)₂ (0.2 eq.)	3	105°C	22 h	3%
17	Aucun	3	105°C	22 h	0%

[a] : Sous air

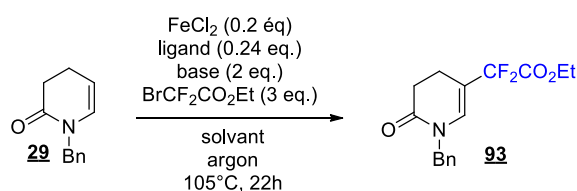
Tableau 15 : Optimisation des conditions réactionnelles

Un premier essai en employant du FeCl_2 comme catalyseur a permis d'observer la formation du produit attendu bien que la conversion soit très faible (Tableau 15, entrée 1). Nous avons alors cherché à optimiser les conditions réactionnelles en commençant par augmenter la température à 105°C, ce qui a permis d'améliorer significativement la conversion (entrée 2). L'augmentation de la quantité de $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ introduite permet d'optimiser le rendement (entrée 3). Des essais en faisant varier la charge catalytique ont montré que la quantité optimale correspond à 0.2 équivalent de FeCl_2 et 0.24 équivalent de 1,10-phenanthroline (entrées 4 et 5). Prolonger le temps de réaction à 42 h a permis d'atteindre un rendement RMN ^1H de 91% et une conversion complète (entrée 6). Ayant observé des problèmes de fuite de solvant dans certains cas après de longs temps de chauffage, nous avons préféré garder un temps de réaction de 22 h et augmenter la quantité de $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ à 3 équivalents, ce qui permet d'obtenir un rendement presque identique (entrée 7).

Afin de vérifier la nécessité de réaliser la réaction sous argon, nous avons effectué un essai sans inerte le tube à l'argon avant de le sceller, ce qui a conduit à une chute significative du rendement. Nous avons conservé les conditions décrites à l'entrée 7 pour étudier différents catalyseurs au fer (entrées 9 à 17).

Lors de l'étude de la variation des catalyseurs, le rendement similaire en utilisant du FeCl_2 de très grande pureté a permis de prouver que l'activité catalytique est bien due au fer et non à la présence de traces d'autres métaux tel que le cuivre.¹¹² De manière assez surprenante, l'utilisation de FeCl_3 permet d'obtenir le produit avec un rendement moyen, ce qui nous amène à nous questionner sur l'état d'oxydation du fer dans le cycle catalytique (entrée 10). L'utilisation d'autres catalyseurs de Fe(II) a systématiquement conduit à un rendement plus faible et aucune conversion n'est observée en l'absence de catalyseur (entrées 11 à 17).

Nous avons ensuite continué notre étude par l'optimisation de la base, du solvant et du ligand utilisés lors de réaction (Schéma 153).

**Schéma 153**

Entrées	Ligands	Bases	Solvants	Rendements RMN (¹⁹ F)
1	1,10-phenanthroline	K ₂ CO ₃	MeCN	86%
2	1,10-phenanthroline	Na ₂ CO ₃	MeCN	80%
3	1,10-phenanthroline	Cs ₂ CO ₃	MeCN	41%
4	1,10-phenanthroline	Aucune	MeCN	0%
5	1,10-phenanthroline	K ₂ CO ₃	1,2-DCE	10%
6	1,10-phenanthroline	K ₂ CO ₃	Toluène	31%
7	1,10-phenanthroline	K ₂ CO ₃	Dioxane	47%
8	1,10-phenanthroline	K ₂ CO ₃	DMSO	Réactions secondaires
9	1,10-phenanthroline	K ₂ CO ₃	DMC	63%
10	Aucun	K ₂ CO ₃	MeCN	31%
11	TMEDA	K ₂ CO ₃	DMC	12%
12	dppe	K ₂ CO ₃	DMC	21%
13	L-proline	K ₂ CO ₃	DMC	Traces

Tableau 16 : Optimisation de la base, du ligand et du solvant

En faisant varier la base nous avons observé que l'utilisation d'autres bases inorganiques de type carbonate conduit à des rendements inférieurs (Tableau 16, entrées 2 et 3). En absence de base, aucune réaction ne se produit.

L'optimisation sur le choix du solvant a montré que le plus adapté est l'acétonitrile. L'utilisation de 1,2-dichloroéthane, de toluène ou de dioxane trop peu polaires ne permet pas une bonne dissolution du complexe Fe/phénanthroline, ce qui peut expliquer leur moindre efficacité (entrées 5 à 7) alors que l'utilisation de DMSO conduit à la formation d'un mélange épais comportant plusieurs composés non fluorés (entrée 8). La compatibilité de la réaction avec le carbonate de diméthyle est intéressante pour développer des conditions éco-compatibles, bien que le rendement obtenu soit plus faible (entrée 9).

L'acétonitrile étant connu pour être un ligand du fer, nous avons effectué la réaction en absence de ligand, cependant cela a conduit à une forte baisse de rendement (Tableau 16, entrée 10). Pour mieux différencier l'efficacité des différents ligands, nous avons réalisé l'étude de l'optimisation dans le carbonate de diméthyle qui est un moins bon ligand du fer. L'utilisation d'autres ligands bidentates aminés ou phosphorés donne des rendements inférieurs à ceux obtenus avec la phénanthroline, tandis que la proline ne permet d'obtenir que des traces (entrées 11 à 13).

Afin de pouvoir réaliser la réaction dans des conditions plus douces, nous avons ajouté de l'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) pour générer *in situ* le composé iodé plus réactif.¹⁶⁸ Cependant, l'ajout de 1 équivalent de TBAI n'a pas permis d'obtenir un rendement satisfaisant à une température de 80°C (Tableau 17, entrée 1). Le chauffage par micro-ondes permet d'atteindre des températures plus élevées, de réduire le temps de réaction et dans certains cas de réaliser une meilleure activation qu'un chauffage conventionnel. Dans notre cas, après 1 heure de chauffage à 150°C, nous n'avons observé qu'un faible rendement et la formation d'une impureté non fluorée en quantité importante (Tableau 17, entrée 2).

Entrées	Températures	Variations	Rendements RMN (¹⁹ F)
1	80°C	+ TBAI (1 eq.)	18%
2	150°C	Chauffage micro-ondes pendant 1 h	18%

Tableau 17 : Conditions alternatives

3.3. Champ d'application de la réaction

a) Variation de l'halogénure d'alkyle

Après avoir optimisé les conditions de réaction, nous avons étudié le champ d'application de la méthode en présence de différents partenaires de couplage. Notre choix s'est porté sur des α -halogénocarbonyles ainsi que sur des halogénures allyliques ou benzyliques (Schéma 154).

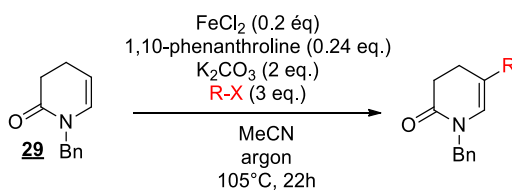


Schéma 154 : Champ d'application des partenaires de couplage halogénés

Entrées	R-X	Produits	Rendements isolés
1			52% (86%) ^[a]
2			74%
3			15%
4			21%
5		/	0%
6		/	Dégradation
7		/	0%
8		/	0%
9		/	Dégradation
10		/	Dégradation
11		/	0%
12		/	0%

[a] : rendement déterminé par RMN ¹⁹F en utilisant du α,α,α-trifluorotoluène comme étalon interne

Tableau 18 : Champ d'application des partenaires de couplage halogénés

L'utilisation du bromopropionate d'éthyle permet d'obtenir le produit **94** avec un bon rendement malgré une conversion incomplète. En revanche, le bromoacétate d'éthyle, et dans une moindre mesure le bromoacétonitrile, sont peu réactifs (Tableau 18, entrées 2 et 3). Le iodo trifluoroéthane ne montre aucune réactivité, sûrement à cause de la plus grande difficulté de former le radical primaire plus haut en énergie que les radicaux substitués (entrée 5). De manière assez surprenante, l' α -bromoisobutyrate d'éthyle ne conduit qu'à de la dégradation alors que dans beaucoup d'études, il s'agit du composé donnant les meilleurs rendements (entrée 6).¹⁵⁷ Il est possible que des réactions parasites de polymérisation de l' α -bromoisobutyrate d'éthyle soient responsables de ce résultat. De même, le fait que les composés acétate de benzyle et cyanobenzyle bromés ne soient pas réactifs peut être dû à des réactions de combinaison des radicaux benzyliques plus faciles à former et dont la concentration dans le milieu est importante (entrées 7 et 8).

Le bromomalonate et l'acétate de bromofluoroéthyle ne conduisent qu'à de la dégradation (entrées 9 et 10). Notre hypothèse est que l'acidité du proton en α des deux groupements électroattracteurs (ester et/ou fluor) conduit à une déprotonation par le K_2CO_3 présent dans le milieu, suivi par des réactions secondaires sur l' α -halogénocarbonyle électrophile ou sur l'iminium intermédiaire.

Les halogénures vinyliques ou benzyliques ne sont quant à eux pas réactifs dans ces conditions (entrées 11 et 12).

b) Variation des substrats énamides

Après avoir testé les différents partenaires de couplage halogénés, nous avons souhaité étudier le champ d'application de la méthode en l'appliquant sur différents énamides en utilisant l'acétate de bromodifluoroéthyle et le bromopropionate d'éthyle qui donnent les meilleurs rendements de couplage (Schéma 155).

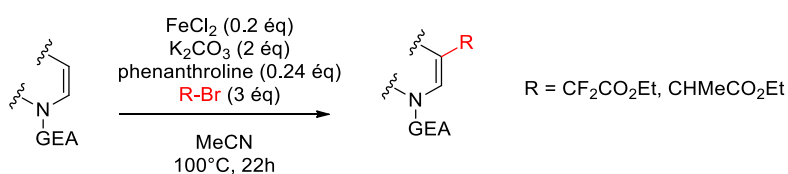
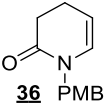
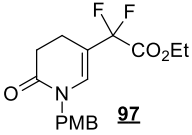
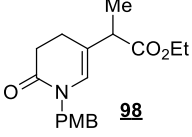
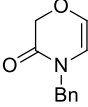
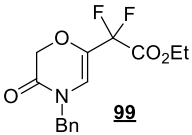
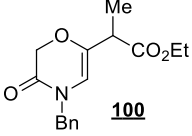
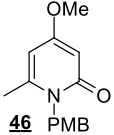
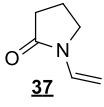
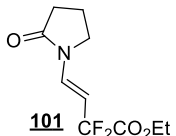
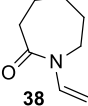
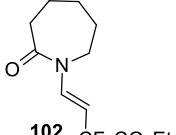
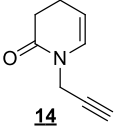


Schéma 155

Entrées	Substrats	Produits	Conversions ^[a]	Rendements isolés
1	 29	 93	100%	52%
2		 94	80%	74%

3	 36	 97	80%	39%
4		 98	67%	42%
5	 23	 99	60%	23%
6		 100	53%	25%
7	 46	/	0%	0%
8		/	0%	0%
9	 37	 101	100%	50%
10	 38	 102	100%	51%
11	 14	/	Partielle	Mélange complexe

[a] : Les conversions indiquées ont été calculées à partir du ratio substrat/produit déterminés par RMN ^1H dans les bruts réactionnels

Tableau 19 : Exemplification de l'alkylation sur différents énamides

Dans un premier temps, il est important de noter qu'en présence de $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$, les conversions et les rendements RMN sont meilleurs qu'en présence de $\text{BrCHMeCO}_2\text{Et}$ mais que les rendements isolés sont moins bons (Tableau 19). Il semblerait que les produits difluoroacétylés se dégradent lors de la purification sur silice.

Les réactions sur les énamides **36** et **23** donnent lieu à des conversions incomplètes qui permettent d'isoler les produits attendus avec des rendements allant de modérés à corrects (entrées 3 à 6). L'absence de conversion du composé pyridone **46** est probablement due à la moindre nucléophilie de la pyridone, plus

conjuguée (entrées 7 et 8). Les composés *N*-vinyl lactames **37** et **38** dont la double liaison C=C terminale est particulièrement réactive ont permis obtenir les produits **101** et **102** rendements satisfaisants après une conversion totale (entrées 9 et 10), tandis que l'énamide **14** fonctionnalisé par un alcyne a conduit à un mélange complexe dont le principal constituant est le produit de départ. Les analyses RMN ^{19}F du brut réactionnel ont montré la présence de trois principaux signaux, dont un seul ayant un déplacement chimique cohérent avec le produit attendu, ce qui indique que des réactions secondaires ont certainement eu lieu sur la fonction alcyne.

3.4. Mécanisme supposé

Afin de déterminer le mécanisme de la réaction, nous avons ajouté du TEMPO aux conditions réactionnelles standards, ce qui a entraîné une inhibition complète de la réaction (Schéma 156). Cette observation nous conforte dans l'idée qu'un mécanisme radicalaire est impliqué lors de la réaction.

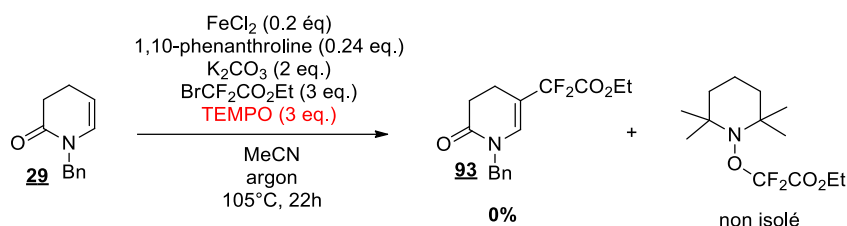


Schéma 156 : Inhibition en présence de TEMPO

Fort de cette observation, nous supposons que la réaction se déroule selon un mécanisme décrit à plusieurs reprises dans la littérature (Schéma 157).¹⁴ La réaction est initiée par réduction mono-électronique de R-Br en radical $\text{R}^\bullet$ par l'action du Fe(II) . Ce radical s'additionne ensuite sur la double liaison C=C en position nucléophile en β de l'azote de l'énamide pour former le radical intermédiaire **A**. Ce radical est ensuite rapidement oxydé en carbocation **B** et sa forme mésomère l'ion iminium **B'**. L'action de la base qui arrache le proton en position β de l'azote permet de reformer la double liaison C=C de l'énamide et obtenir le produit final.

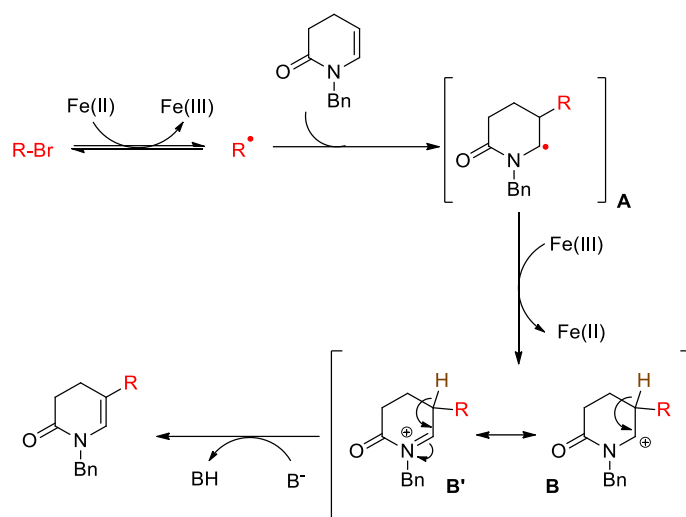


Schéma 157 : Mécanisme supposé

3.5. Difonctionnalisation en présence d'un nucléophile

Au vu du mécanisme supposé, il est possible d'utiliser un nucléophile pour piéger l'ion iminium intermédiaire au lieu de reformer l'énamide en arrachant le proton en position β de l'énamide à l'aide d'une base (Schéma 158).¹⁷³

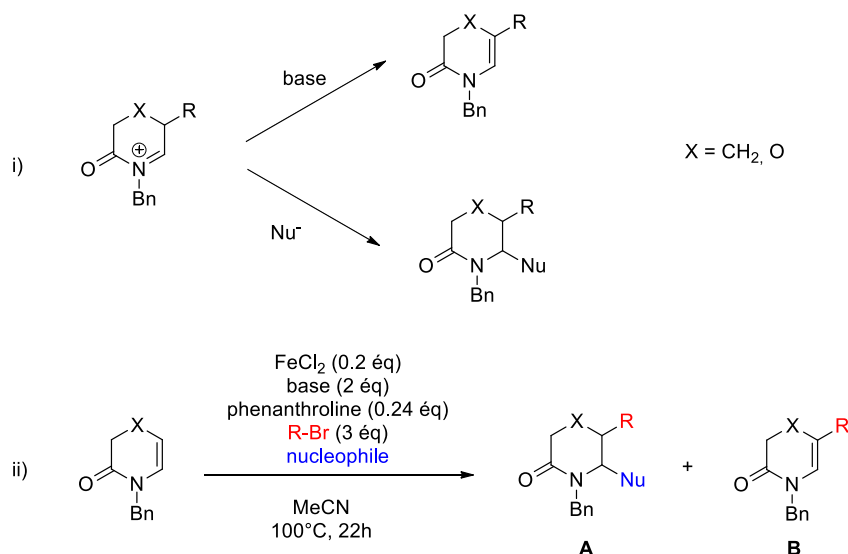


Schéma 158 : Difonctionnalisation en présence d'un nucléophile

Pour limiter l'acidité du proton en β de l'azote sur l'intermédiaire ion iminium, nous avons utilisé le bromopropionate d'éthyle ($\text{BrCHMeCO}_2\text{Et}$) moins électroattracteur que l'acétate de bromodifluoroéthyle. En ajoutant de l'éthanol en absence de base, seul du produit de départ a été observé (Tableau 20, entrée 1). En augmentant la quantité d'éthanol dans le milieu et en ajoutant de la triéthylamine pour neutraliser le HBr libéré pendant la réaction, seuls le produit **B** et le substrat de départ ont été observés (entrées 2 et 3). L'emploi de TMS-CN comme nucléophile n'a permis aucune conversion (entrée 4).

Nous avons ensuite utilisé comme substrat l'énamide **23** dont la présence d'un atome d'oxygène en position α du proton diminue son acidité, ce qui devrait favoriser la formation du composé difonctionnalisé **A** par rapport au composé **B**. De plus, nous avons employé NaHCO_3 en tant que base faible pour neutraliser l'acidité du milieu sans risquer d'arracher le proton et former le produit **B**. Cependant, à notre grand regret, aucune conversion n'a été obtenue en utilisant de l'éthanol ou du TMSCN en tant que nucléophile (entrées 5 et 6).

Entrées	X	R-Br	Bases	Nucléophiles	Rdt ^[a] A	Rdt ^[a] B
1	CH ₂	BrCHMeCO ₂ Et	Aucune	EtOH (2 eq.)	0%	0%
2	CH ₂	BrCF ₂ CO ₂ Et	NEt ₃ (2 eq.)	EtOH (10 eq.)	0%	7%
3	CH ₂	BrCHMeCO ₂ Et	NEt ₃ (2 eq.)	EtOH (10 eq.)	0%	42%
4	CH ₂	BrCHMeCO ₂ Et	NEt ₃ (2 eq.)	TMSCN (3 eq.)	0%	0%
5	O	BrCHMeCO ₂ Et	NaHCO ₃ (2 eq.)	EtOH (10 eq.)	0%	0%
6	O	BrCHMeCO ₂ Et	NaHCO ₃ (2 eq.)	TMSCN (3 eq.)	0%	0%

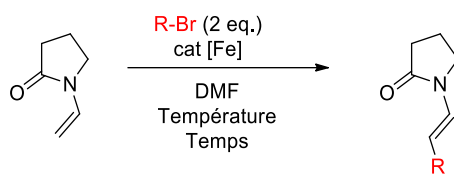
[a] : Rendements déterminés par RMN ¹H

Tableau 20 : Essais de difonctionnalisation en présence de nucléophiles

3.6. Développement de conditions sans ligand

Au cours de notre étude, l'équipe de Nishihara a publié des travaux permettant la synthèse de γ -lactones à partir de styrènes et d' α -halogénoacides ou d' α -halogénoesters, grâce à une catalyse au fer et en absence de base et de ligand.¹⁵⁸ En analysant les conditions réactionnelles et le mécanisme supposé, il nous est apparu qu'en absence d'eau et en ajoutant éventuellement une base, ces conditions permettraient l'alkylation de styrènes (Schéma 137). Nous avons également été intéressés par la compatibilité de la méthode avec l'utilisation de fer métal en quantité stœchiométrique pour réaliser la réaction à l'échelle du gramme. Nous avons alors essayé d'appliquer ces conditions réactionnelles sur des énamides pour comparer leur efficacité à celle de notre méthode basée sur l'utilisation de FeCl_2 et de 1,10-phénanthroline.

Pour réaliser les premiers essais, nous avons choisi comme substrat modèle la *N*-vinylpyrrolidone qui présente l'avantage d'être commerciale et qui n'est pas substituée sur la position en β de l'azote sur la double liaison C=C, ce qui augmente sa réactivité (Schéma 159).

**Schéma 159 : Premiers essais d'alkylation d'énamides en absence de ligand**

Bien que l'utilisation d'une quantité catalytique de Fe_2CO_9 n'ait conduit qu'à de la dégradation, l'utilisation de fer métallique en poudre a permis d'isoler le produit attendu avec un rendement encourageant de 32% (Tableau 21, entrées 1 et 2). En réduisant le temps de réaction à 4 h et en chauffant à 110°C , nous avons observé une conversion complète mais également la formation de sous-produits, que ce soit en présence d' α -isobutyrate d'éthyle ou de bromoprionate d'éthyle, ce qui explique les rendements plus faibles (entrée 3 et 4).

En réalisant la réaction à 80°C en présence de bromodifluoroacétate d'éthyle, le produit attendu a été obtenu avec un rendement de seulement 10% bien que la totalité du substrat énamide ait été consommée (entrée 5).

Entrées	R-Br	Catalyseurs	Températures	Temps	Produits	Rendements isolés
1		Fe_2CO_9 (5 mol%)	80°C	26 h	/	Dégradation
2		Fe (2 eq.)	80°C	26 h		32%
3		Fe (2 eq.)	110°C	4 h		15%
4		Fe (2 eq.)	110°C	4 h		15%
5		Fe (2 eq.)	80°C	6 h		10%

Tableau 21

Ces premiers résultats prometteurs valident la faisabilité de cette réaction. Des études sont encore nécessaires pour optimiser la réaction. Ces travaux seront poursuivis ultérieurement dans notre équipe.

4. Conclusion et perspectives

Le domaine des réactions de couplage impliquant une catalyse au fer a connu un net regain d'intérêt depuis une quinzaine d'années. Plusieurs exemples de couplages sur des oléfines permettent d'accéder à des molécules d'intérêt en chimie pharmaceutique. Cependant, la grande majorité de ces réactions nécessitent l'utilisation d'alcènes halogénés. L'activation de liaison C-H d'oléfin *via* une catalyse au fer demeure un sujet d'intérêt pour développer des synthèses plus efficaces ne nécessitant pas de réactions de pré-fonctionnalisation.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail, dans la continuité des travaux de fonctionnalisation de liaison C-H d'énamides effectués dans notre équipe ces dernières années. Nous avons démontré avec succès la possibilité d'alkyler la position C3 d'énamides avec plusieurs α -halogénocarbonyles en utilisant de manière inédite une catalyse au fer. Cependant, malgré nos efforts pour optimiser la réaction, les conditions de réaction utilisées sont plus dures que celles développées précédemment par notre équipe utilisant une catalyse au cuivre ou que les réactions photocatalysées existantes. De plus, le champ d'application semble être plus restreint.

C'est pourquoi nous avons cherché à développer des conditions alternatives catalysées ou médiées par le fer en absence de ligand. Les premiers résultats ont permis de valider le concept en utilisant de la poudre de fer métallique pour promouvoir la réaction. Les rendements obtenus sont faibles mais nous sommes optimistes sur la possibilité de les augmenter significativement en optimisant les conditions réactionnelles. De plus, les premiers essais montrent la compatibilité de la réaction avec l'utilisation d' α -bromoisobutyrate d'éthyle, ce qui n'était pas le cas avec les premières conditions développées. Ces résultats laissent donc envisager une bonne complémentarité entre les deux méthodes (Schéma 160).

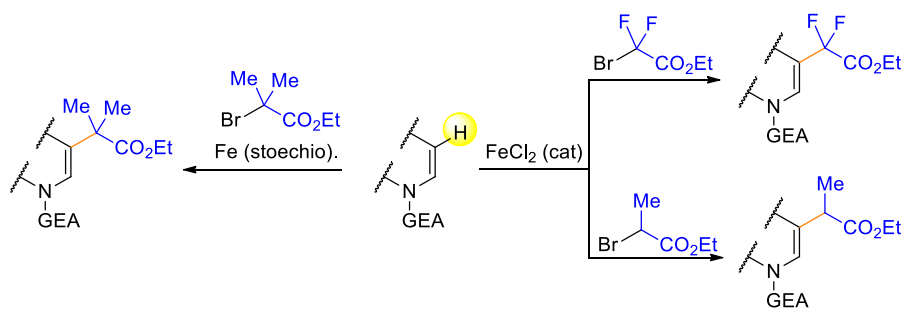


Schéma 160

Chapitre 4 : Alkylation d'énamides par la chimie des xanthates

1- Introduction à la chimie radicalaire des xanthates

Les xanthates ou dithiocarbonates (Schéma 161) ont été décrits pour la première fois par Zeise en 1822.¹⁷⁴ Le nom « xanthate » provient du mot grec « *xanthos* » qui signifie jaune, couleur des sels métalliques de xanthates.

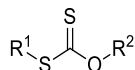


Schéma 161 : Structure des xanthates

Les xanthates ont été relativement peu étudiés pendant longtemps. Une de leurs premières utilisations est l'élimination de Chugaev qui permet la formation d'alcènes à partir d'alcools par voie ionique.¹⁷⁵ Dans cette partie, nous nous intéresserons uniquement à la chimie radicalaire des xanthates.

1.1. La réaction de Barton-McCombie

Le premier exemple de réaction radicalaire sur les xanthates est la désoxygénation de Barton-McCombie décrite en 1975. Cette réaction permet de convertir des alcools secondaires en alcanes correspondants de manière sélective et efficace (Schéma 162).

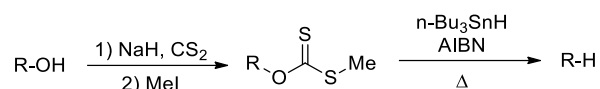


Schéma 162 : Désoxygénation de Barton-McCombie

La première étape est la déprotonation de l'alcool par une base. L'alcoolate s'additionne sur le disulfure de carbone, suivie d'une substitution nucléophile sur l'iodométhane qui conduit au xanthate correspondant. L'étape suivante fait intervenir le mécanisme radicalaire présenté ci-dessous (Schéma 163).

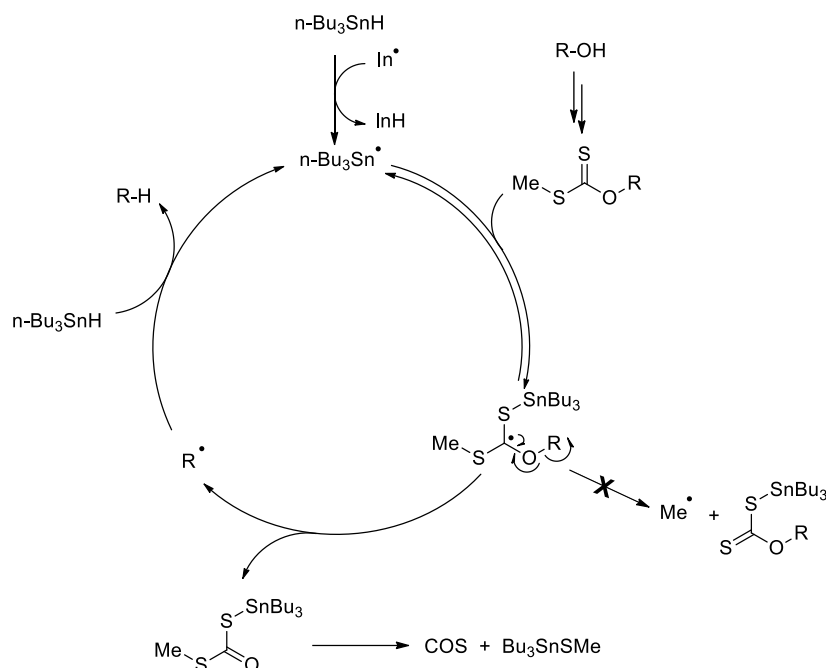


Schéma 163 : Mécanisme de la réaction de Barton-McCombie

Le xanthate est ensuite chauffé en présence d'hydruure de tributylétain et d'AIBN (amorce radicalaire) pour former le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ qui s'additionne sur le thiocarbonyle du xanthate, très radicophile, pour former le radical tertiaire possédant une liaison Sn-S très stable. La rupture de la liaison S-Me conduisant à la formation largement défavorisée du radical $\text{Me}^\bullet$ très haut en énergie. C'est pourquoi le radical tertiaire se décompose avec rupture de la liaison O-R pour former le radical $\text{R}^\bullet$ qui est alors réduit par l'hydruure de tributylétain pour former le produit attendu et régénérer le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$.

1.2. Mécanisme de la chimie radicalaire par transfert de xanthates

Dans le cadre de la chimie radicalaire par transfert de xanthates, l'objectif n'est pas de former le radical $\text{R}^{2^\bullet}$ par rupture de la liaison C-O comme lors de la réaction de Barton-McCombie, mais de favoriser la formation du radical $\text{R}^{1^\bullet}$ par rupture de la liaison C-S (Schéma 164, voie 3). Pour cela, le $\text{R}^{1^\bullet}$ doit être plus stabilisé que les radicaux $\text{R}^{0^\bullet}$ et $\text{R}^{2^\bullet}$.

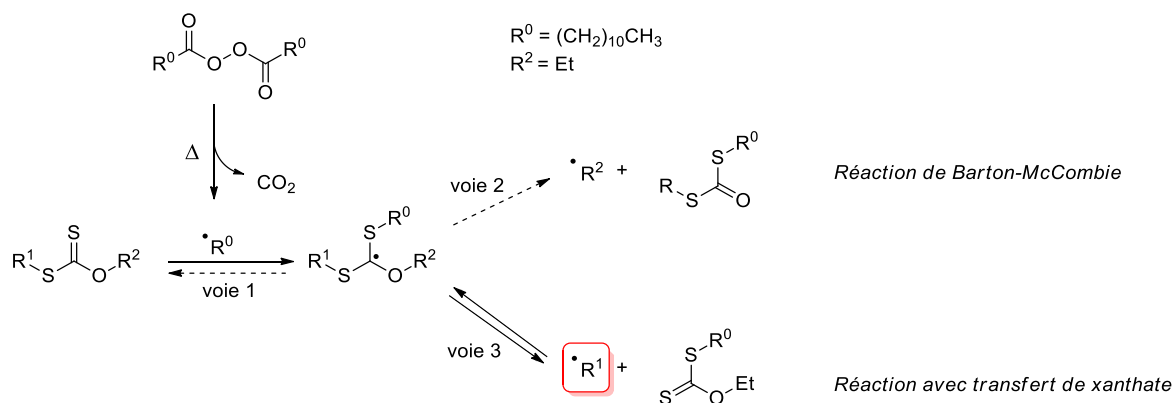


Schéma 164 : Différentes voies de fragmentation du radical tertiaire

La plupart des réactions radicalaires par transfert de xanthates sont effectuées en utilisant le peroxyde de dilauroyle (DLP) en tant qu'amorceur radicalaire et des *O*-éthyle-xanthates synthétisés à partir du sel de potassium du *O*-éthyle xanthate commercial et très bon marché. Ainsi les radicaux $R^0\cdot$ et $R^2\cdot$ sont des radicaux primaires hauts en énergies et donc peu stabilisés et difficiles à former. En choisissant judicieusement le groupement R^1 , il est donc possible de générer préférentiellement le radical $R^1\cdot$ souhaité (Schéma 164).

Une fois formé, ce radical $R^1\cdot$ peut évoluer de deux différentes manières (Schéma 165) :

- Il peut réagir avec une molécule de xanthate pour conduire à la formation du radical tertiaire **A** relativement stabilisé. Ce radical ne peut que reformer le radical $R^1\cdot$ et le xanthate, on dit que la réaction est dégénérée. Grâce à cela, le radical **A** sert de réservoir de radicaux, ce qui permet d'allonger la durée de vie du radical $R^1\cdot$ et de réaliser ainsi des réactions plus lentes et difficiles.
- Il peut s'additionner sur une oléfine pour former le radical **B** qui s'additionne sur une molécule de xanthate radiphile pour former le radical **C**. Celui-ci peut se fragmenter de plusieurs manières. Le produit du transfert de xanthate est obtenu si $R^1\cdot$ est plus stabilisé que le radical **B**. Dans le cas contraire, l'équilibre est déplacé en faveur de l'intermédiaire **B** qui peut être oxydé par le DLP pour conduire à l'oléfine substituée après déprotonation.

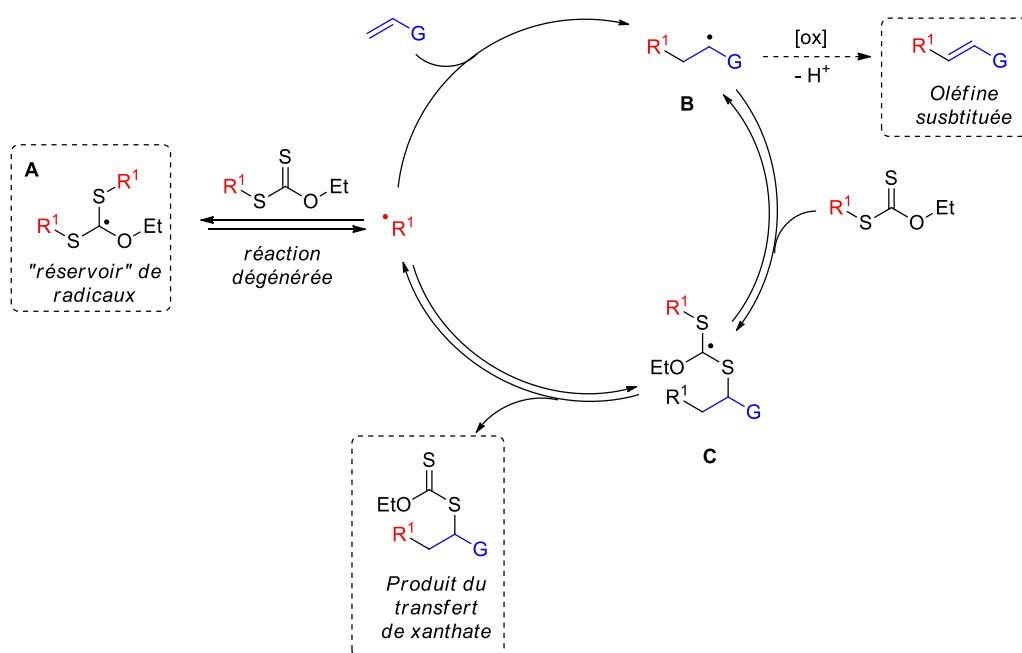


Schéma 165 : Mécanisme du transfert de xanthates

La réaction de transfert radicalaire de xanthates sur les oléfines présente de nombreux avantages, dont les principaux sont les suivants :

- La réaction ne nécessite pas de métaux, en particulier pas d'hydrures d'étain particulièrement toxiques
- De nombreux groupes fonctionnels sont tolérés
- L'absence de réactions de compétition et la dégénérescence du système permet de travailler en milieu concentré et de réaliser des réactions cinétiquement peu favorables
- Les xanthates ont une réactivité similaire aux composés iodés mais sont plus stables thermiquement
- Les xanthates sont facile d'accès comme nous le verrons dans le prochain paragraphe
- Les produits obtenus sont eux-mêmes des xanthates, ce qui laisse la possibilité de réaliser des réactions de post-fonctionnalisation

1.3. Synthèse des xanthates

Selon la structure du xanthate désiré et la disponibilité des substrats, on peut utiliser différentes voies de synthèse de xanthates dont les six principales sont présentées ci-dessous (Schéma 166).

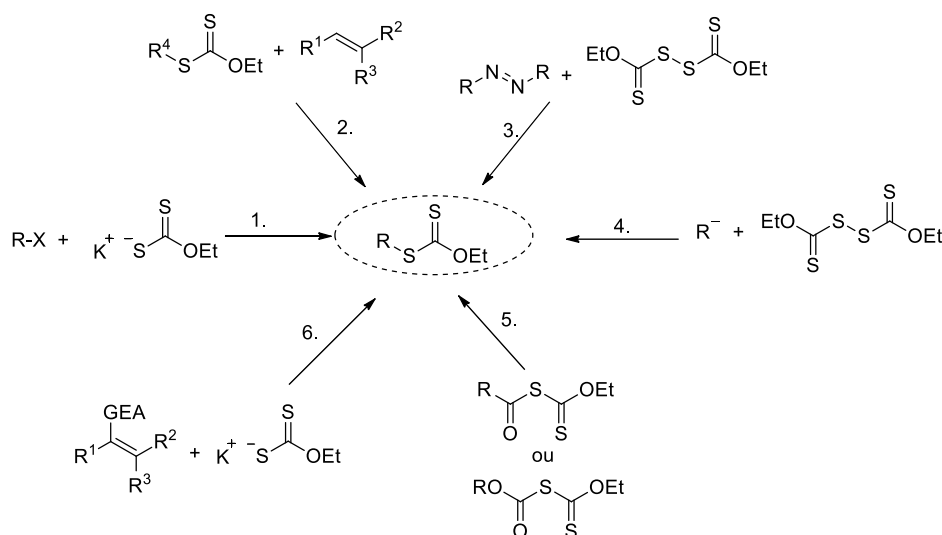


Schéma 166 : Voies de synthèse des xanthates

- 1. La voie la plus simple est la substitution nucléophile du sel de potassium du xanthogénate de *O*-éthyle commercial sur un dérivé halogéné ou pseudo-halogéné. Cette méthode est très efficace pour la synthèse de xanthates primaires et secondaires mais beaucoup moins pour la formation de xanthates tertiaires. C'est cette voie qui a été utilisée dans ce chapitre de thèse.
- 2. Comme nous l'avons vu précédemment, la réaction de transfert de xanthates sur une oléfine permet de synthétiser un nouveau xanthate plus complexe.
- 3. La réaction d'un composé di-azo comme l'AIBN sur le bis-xanthate permet notamment l'accès à des xanthates tertiaires. Cette voie de synthèse est cependant limitée par la faible disponibilité des composés di-azo.

- 4. Les xanthates peuvent être synthétisés par addition nucléophile d'un carbanion sur les bis-xanthates. Cette méthode est cependant limitée par la sélectivité de la génération du carbanion et la plus grande acidité du proton au pied des xanthates primaires et secondaires formés.
- 5. La décarboxylation ou décarbonylation des composés *S*-acyl xanthates par photolyse permet d'avoir accès aux xanthates correspondants.
- 6. L'addition de xanthogénate de *O*-éthyle sur un accepteur de Michael. Celle-ci nécessite cependant des conditions acides pour éviter la réaction de rétro-Michael

1.4. Potentiel synthétique des xanthates

La chimie des xanthates permet d'accéder à une grande variété de radicaux et de les faire réagir sur des oléfines activées ou non. Le domaine d'application étant très large et ayant donné lieu à plusieurs revues,¹⁷⁶ nous présenterons dans cette partie une liste non-exhaustive d'exemples parmi les plus significatifs.

a) Addition radicalaire intermoléculaire

La chimie des xanthates permet de générer des radicaux difficiles à obtenir par d'autres moyens et de les faire réagir de manière sélective sur des alcènes non activés. Ces travaux ont été largement développés par l'équipe de Zard. On peut notamment citer en exemple la formation de radicaux propargyliques ou benzyliques grâce aux xanthates correspondants qui ont permis la fonctionnalisation de maléimides (Schéma 167).^{177, 178}

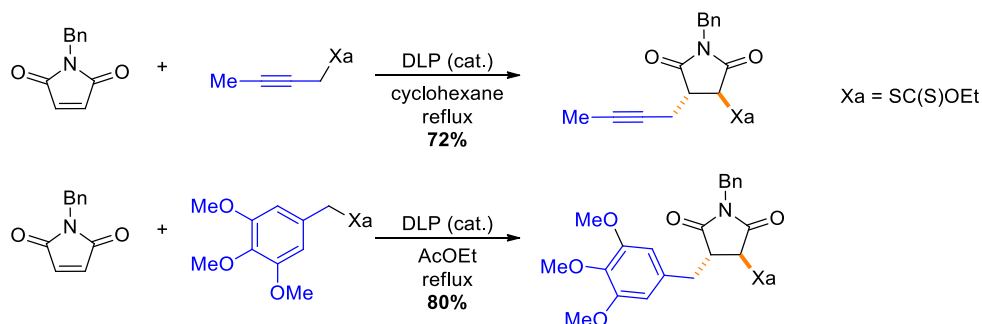


Schéma 167

L'introduction de trifluorométhylamines sur diverses oléfines est également un exemple de réaction originale rendue possible grâce à l'utilisation de xanthates. Cette réaction donne de bons rendements et tolère de nombreux groupes fonctionnels. De plus, le xanthate utilisé est un solide cristallin pouvant être synthétisé facilement en grande quantité (Schéma 168).¹⁷⁹

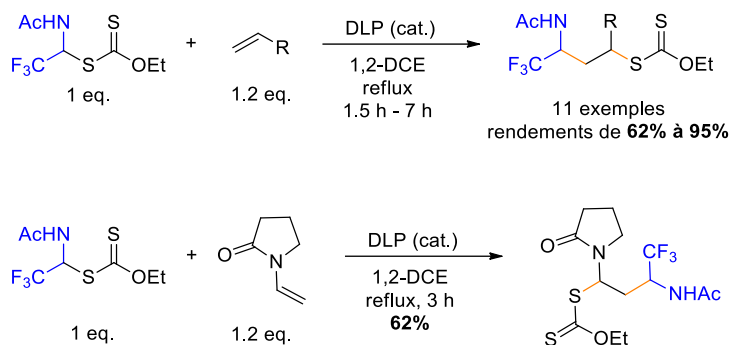


Schéma 168

Il est intéressant de noter que la réaction a été réalisée sur la *N*-vinylpyrrolidone qui est un énamide. La réaction permet d'obtenir le produit attendu avec un bon rendement bien que plus faible que celui obtenu en réalisant la réaction sur d'autres alcènes riches ou pauvres en électrons.

b) Cyclisation sur des oléfines ou des cycles aromatiques

Les réactions d'additions radicalaires peuvent être effectuées de manière intramoléculaire pour obtenir des produits cyclisés. Cette stratégie peut être utilisée pour obtenir des cycles à 5 ou 6 chaînons mais aussi et surtout pour obtenir des cycles à 4, 7 ou 8 chaînons¹⁸⁰⁻¹⁸² beaucoup plus difficiles à former par d'autres méthodes (Schéma 169).

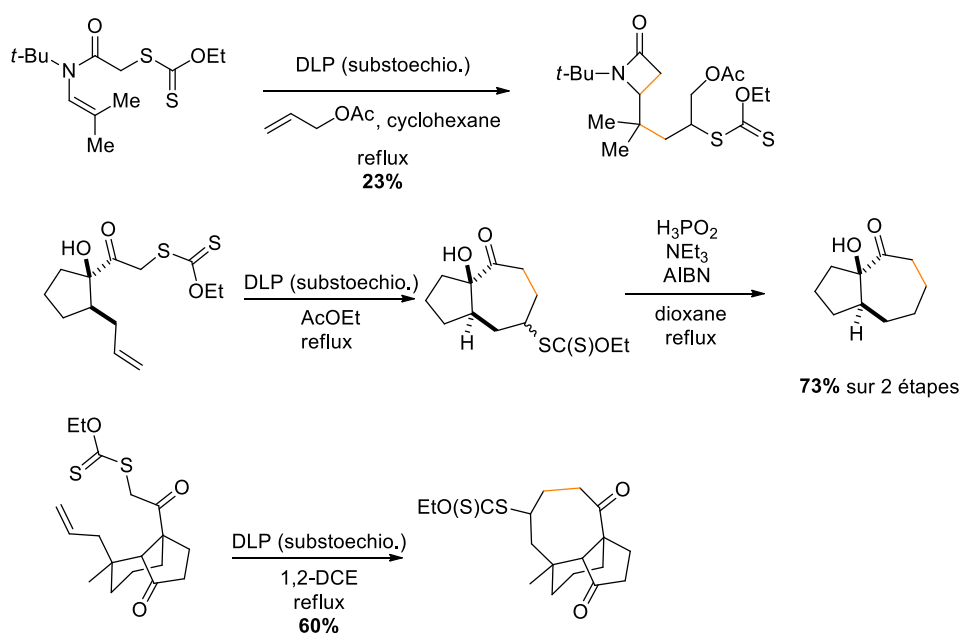


Schéma 169

Il est également possible de réaliser la réaction de cyclisation sur un cycle aromatique. Dans ce cas, la réaction se produit sans transfert de xanthate. L'attaque du radical **A** sur le cycle aromatique donne l'intermédiaire **B** qui est alors oxydé en carbocation **C** par le DLP. Ce dernier doit donc être introduit en

quantité stœchiométrique. La force motrice de la réaction est la ré-aromatisation avec la perte d'un proton pour obtenir le produit **D** (Schéma 170).

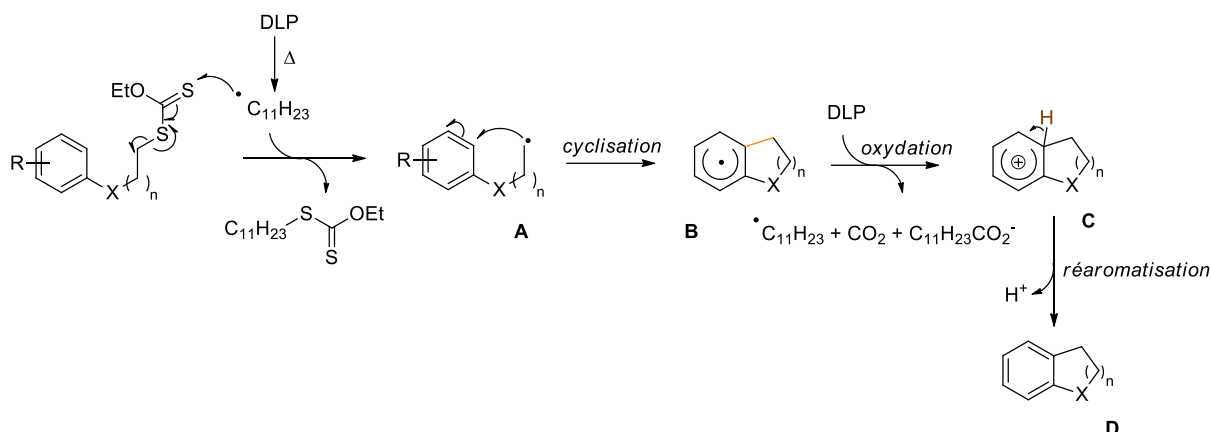


Schéma 170

Ces réactions de cyclisation peuvent servir à former des hétérocycles d'intérêt en chimie pharmaceutique ou en agrochimie. Ainsi, après une première étape d'addition du xanthate sur l'oléfine, suivie d'une deuxième étape de cyclisation sur le cycle aromatique, l'équipe de Zard a obtenu des indolidines portant une chaîne fluorée (Schéma 171).¹⁸³

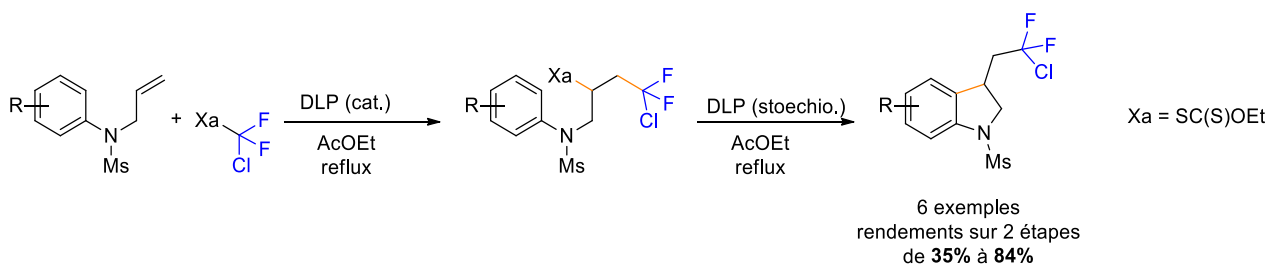


Schéma 171

De même, il a été montré que la cyclisation d'un alcyne sur un cycle aromatique permet d'obtenir en une seule étape des coumarines substituées avec de bons rendements (Schéma 172).¹⁸⁴

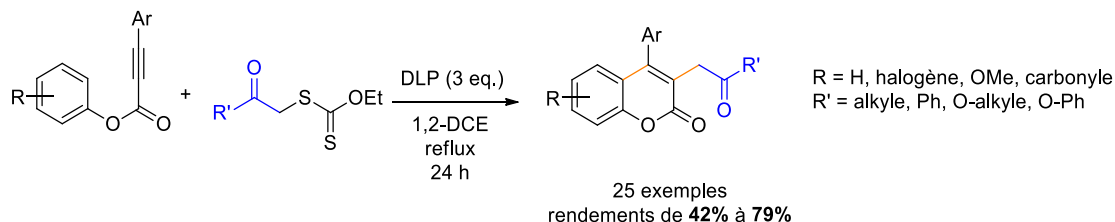


Schéma 172

c) Fragmentation radicalaire

Les xanthates peuvent être utilisés dans des réactions d'allylation ou de vinylation en présence d'allylsulfones¹⁷⁸ ou de vinylsulfones (Schéma 173).¹⁸⁵ Dans ce cas, il ne s'agit pas de chimie radicalaire par transfert de groupe. La propagation de la chaîne radicalaire s'effectue de manière indirecte par les radicaux

sulfonyles issus de la β -fragmentation du radical adduit. Cette fragmentation forme du dioxyde de soufre et des radicaux secondaires ($i\text{-Pr}^\bullet$) ou primaires ($\text{Et}^\bullet$) qui permettent la propagation de la chaîne radicalaire.

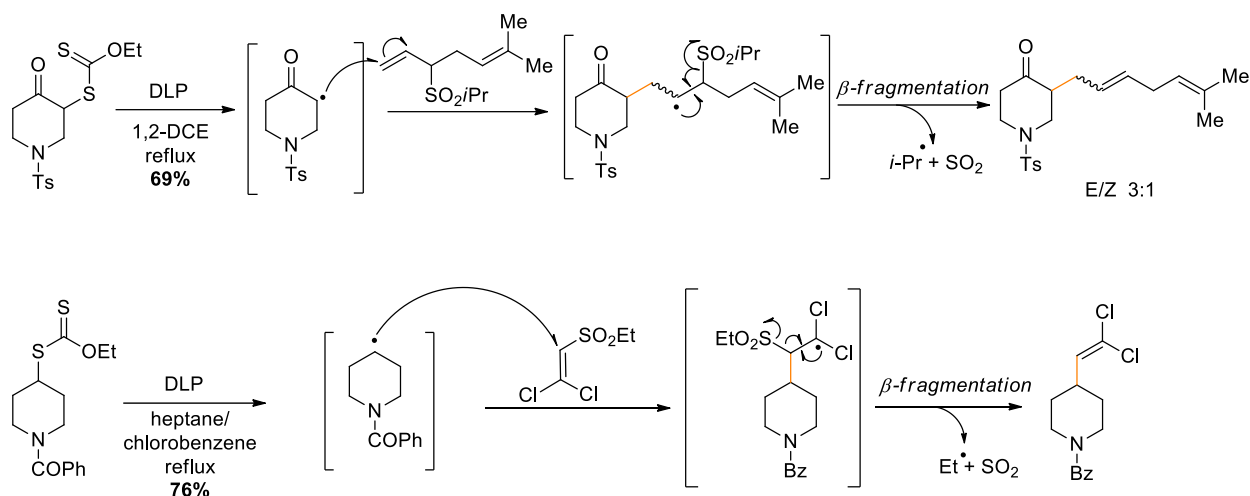


Schéma 173

d) Transformation du xanthate par voie radicalaire

Lors des réactions radicalaires par transfert de xanthate, le produit final obtenu est lui-même un xanthate. Dans certains cas, cette fonction xanthate n'est pas désirée, d'où la nécessité de la transformer.

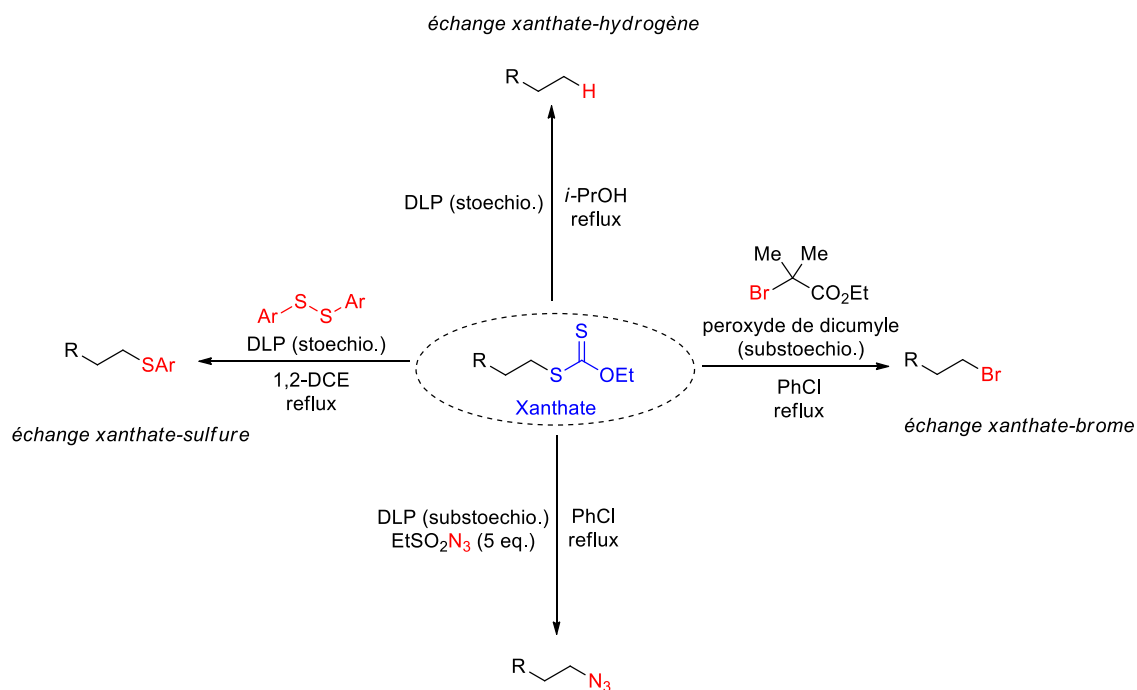


Schéma 174

Pour cela, il est possible de le réduire en présence de DLP et d'isopropanol¹⁸⁶ ou à l'aide du mélange $\text{H}_3\text{PO}_2/\text{NEt}_3/\text{AIBN}$.¹⁸⁷ Il est également possible d'effectuer des échanges xanthate-brome,¹⁸⁸ xanthate-azoture¹⁸⁹ et xanthate-sulfure¹⁹⁰ par chimie radicalaire (Schéma 174).

e) Application en synthèse totale

La chimie des xanthates a été appliquée à plusieurs reprises pour la synthèse totale de produits naturels, notamment grâce à sa capacité à fonctionnaliser des alcènes et à effectuer des réactions de cyclisation. Elle a permis de réaliser entre autres la synthèse totale de la ($\pm$)-matrine,¹⁹¹ du ($\pm$)-flossonol¹⁹² ou encore de la defucogilvocarcin M grâce à l'étape clé de synthèse de la tétralone par addition du xanthate sur l'oléfine suivi d'une cyclisation (Schéma 175).¹⁹³

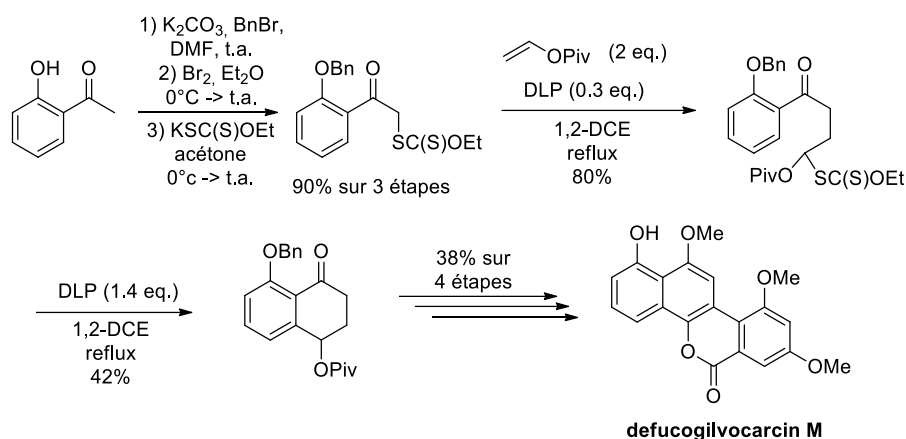
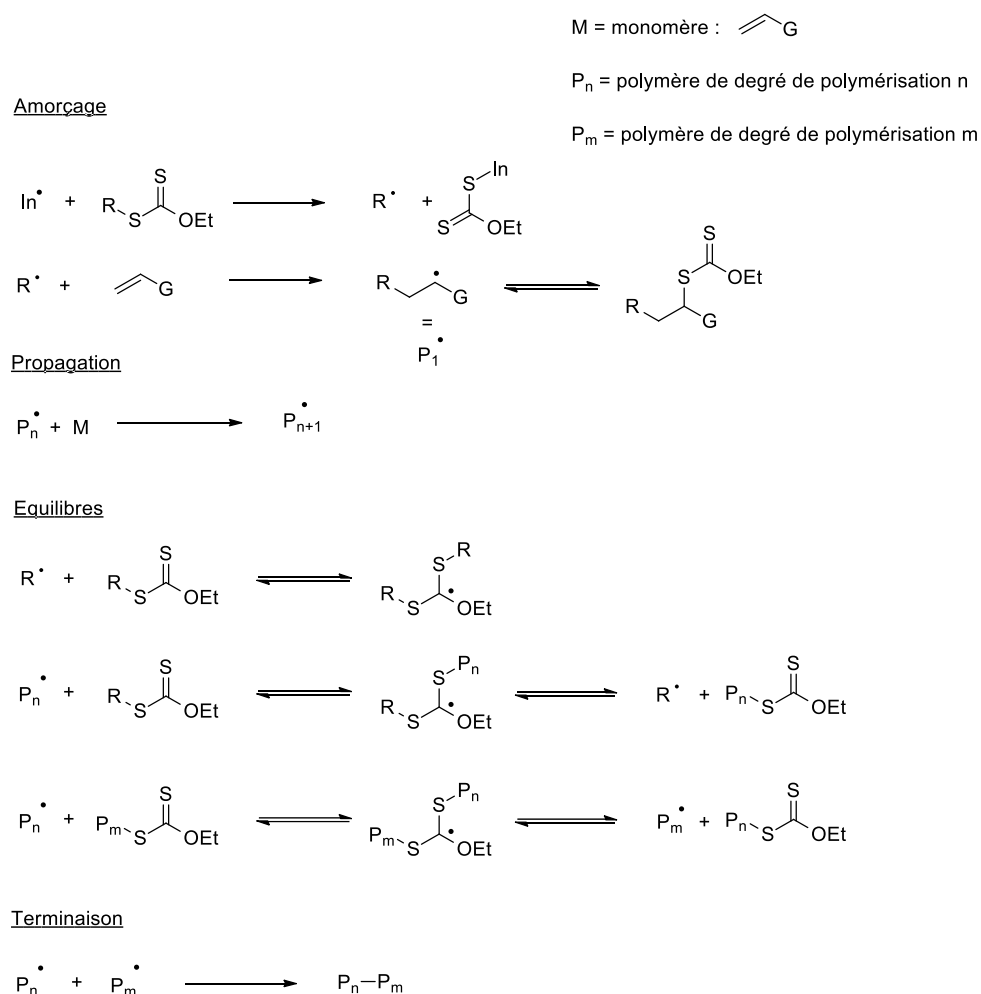


Schéma 175

f) Réaction de polymérisation

Comme nous l'avons vu précédemment, les xanthates permettent de générer facilement des radicaux. De plus, après addition sur une oléfine, le produit obtenu est lui-même un xanthate qui peut réagir dans une nouvelle réaction radicalaire. Cette particularité intéressante a été utilisée pour effectuer des réactions de polymérisation radicalaire par transfert de chaîne réversible par addition-fragmentation (polymérisation RAFT). Il s'agit d'une catalyse radicalaire contrôlée, parfois appelée abusivement polymérisation vivante dans laquelle une faible concentration en radicaux dans le milieu réactionnel permet de limiter les réactions de terminaison et d'obtenir ainsi de manière contrôlée des polymères de haute masse molaire.^{194–196} Dans le cas où l'agent de transfert de chaîne utilisé est un xanthate, ce procédé de polymérisation peut également être appelé MADIX (Macromolecular Design via the Interchange of Xanthates).^{197, 198} Le principe de cette polymérisation est présenté ci-dessous (Schéma 176).

**Schéma 176 : Principe de la polymérisation radicalaire par addition/fragmentation**

Comme lors d'une réaction d'addition radicalaire par transfert de xanthate, la réaction est amorcée grâce à un initiateur de radicaux thermosensible qui réagit sur une molécule de xanthate pour libérer le radical $\text{R}^\bullet$. Celui-ci s'additionne ensuite sur le monomère pour générer l'espèce $P_1^\bullet$ en équilibre avec l'adduit xanthate. La réaction d'un radical $P_n^\bullet$ avec une entité de monomère permet de faire croître la chaîne du polymère et de propager la réaction. Différents équilibres avec le xanthate permettent de garder une faible concentration en radicaux dans le milieu, limitant ainsi les réactions de terminaison.

Plusieurs paramètres peuvent être modulés pour contrôler au mieux la polymérisation comme la nature de l'initiateur radicalaire, sa concentration ou encore le choix de l'agent de transfert de chaîne. La polymérisation RAFT a fait l'objet de nombreux travaux et revues ces vingt dernières années.^{199, 200} Le sujet ne sera cependant pas approfondi dans ce travail de thèse.

1.5. Fonctionnalisation d'énamides par la chimie radicalaire des xanthates

Bien que l'addition radicalaire de xanthates sur les oléfines ait été largement étudiée, peu d'exemples ont été décrit sur des substrats de type énamide.

En 2014, l'équipe de Zard a rapporté une voie d'accès à des azétidines substituées par addition radicalaire avec transfert de la fonction xanthate (Schéma 177).³ Les azétidines substituées sont obtenues avec de bons rendements et une diastéréosélectivité modérée en faveur du composé *trans*.

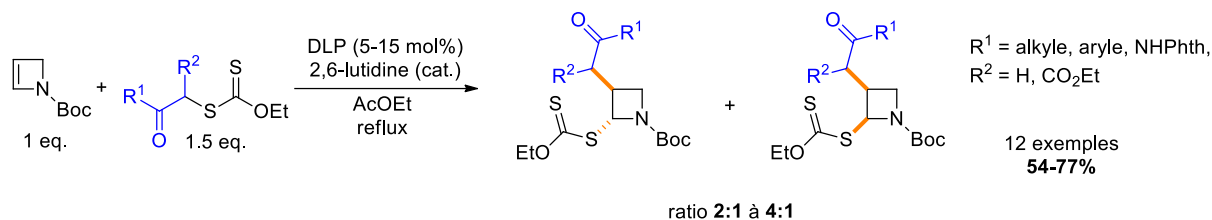


Schéma 177 : Addition radicalaire de xanthates sur des azétidines

Ces azétidines ont été valorisées pour obtenir des 4-aminométhylpyrroles substitués en positions 2 et 3 en présence d'une amine primaire et d'acide *para*-toluènesulfonique (Schéma 178).

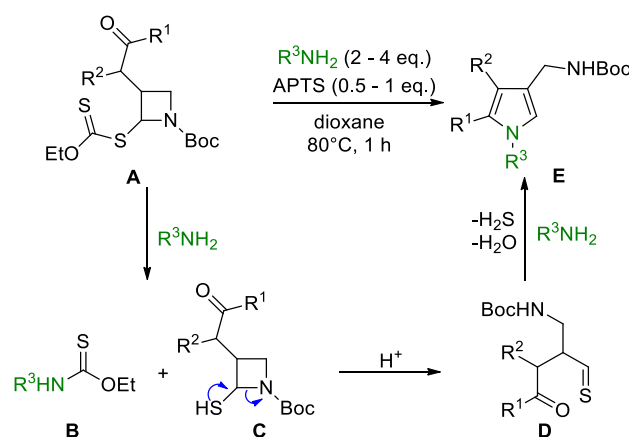


Schéma 178 : Mécanisme de la formation de pyrroles

La première étape de cette réaction est l'aminolyse du xanthate porté par l'azétidine qui forme le nouveau xanthate **B** et l'azétidine **C** substituée par un thiol en position 2. En milieu acide, l'azétidine possédant une forte contrainte de cycle s'ouvre pour former le thioaldéhyde **D**. Enfin, la condensation de l'amine primaire sur le thioaldéhyde et la cétone du composé **D** permet la formation du pyrrole **E**.

L'équipe de Landais a décrit une réaction multi-composants radicalaire sur des ènecarbamates acycliques ainsi que sur des oxazolidinones et pyrrolidinones de vinyle en présence de xanthate, de vinyldisulfones et d'hexabutyldiétain (Schéma 179).²⁰³ Cette réaction de carbo-alcénylation permet d'ajouter la chaîne portée par le xanthate sur la position en β de l'atome d'azote, tandis que la vinylsulfone réagit sur la position α . Les produits de carbo-alcénylation sont obtenus avec de bons rendements. Cependant, les ratios diastéréoisomériques *cis/trans* obtenus sont toujours de l'ordre de 1:1. Il est également important de noter que les ènecarbamates substitués en position α de l'atome d'azote ne sont pas réactifs du fait de l'encombrement stérique.

³ S. Han, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 1992–1995, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 3680–3689

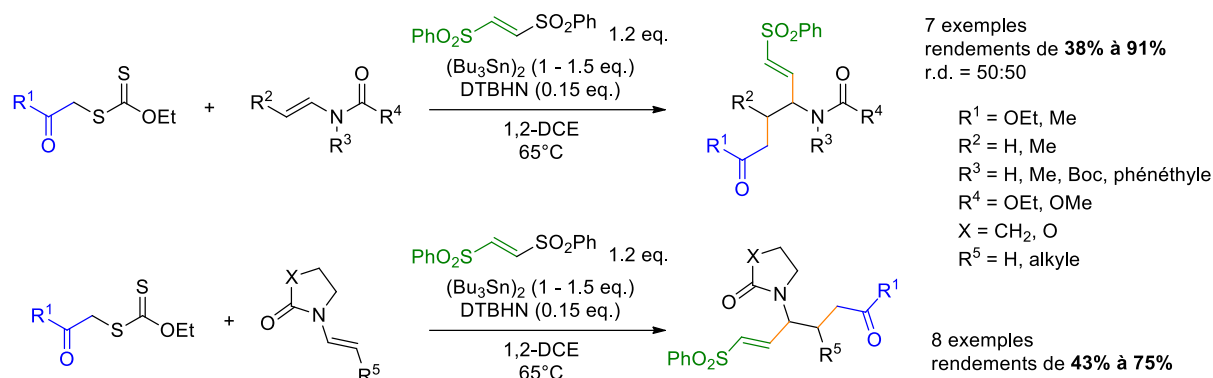


Schéma 179

Les auteurs ont également appliqué leur méthodologie sur des énamides et ènecarbamates cycliques. Dans ces conditions, les produits de carbo-alcénylation sont obtenus avec de bons rendements et de bons ratios diastéréoisomériques en faveur des composés *trans* (Schéma 180).

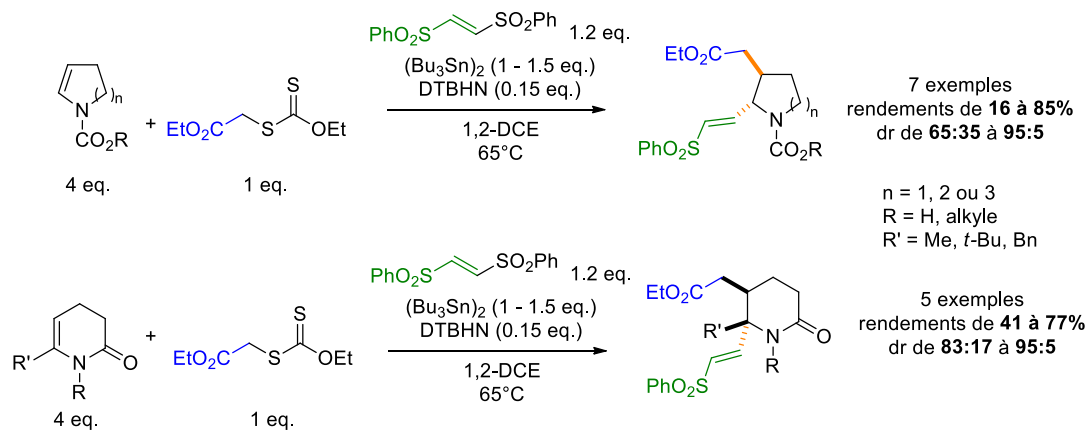


Schéma 180

Le mécanisme de la réaction proposé par les auteurs est le suivant (Schéma 181). La chaîne radicalaire est amorcée par l'hexabutyldiétain chauffé en présence de di-tertobutylhyponitrite (DTBHN) pour former le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$. Celui-ci réagit avec le xanthate pour former le radical électrophile **A** qui s'additionne sur l'énamide ou le ènecarbamate pour former l'intermédiaire radicalaire **B**. La vinyldisulfone très pauvre en électrons réagit ensuite avec le radical nucléophile **B**, et après une β -fragmentation, le produit de carbo-alcénylation **C** ainsi que le radical $\text{PhSO}_2^\bullet$ sont alors obtenus. Ce dernier réagit enfin avec l'hexabutyldiétain pour continuer la chaîne radicalaire.

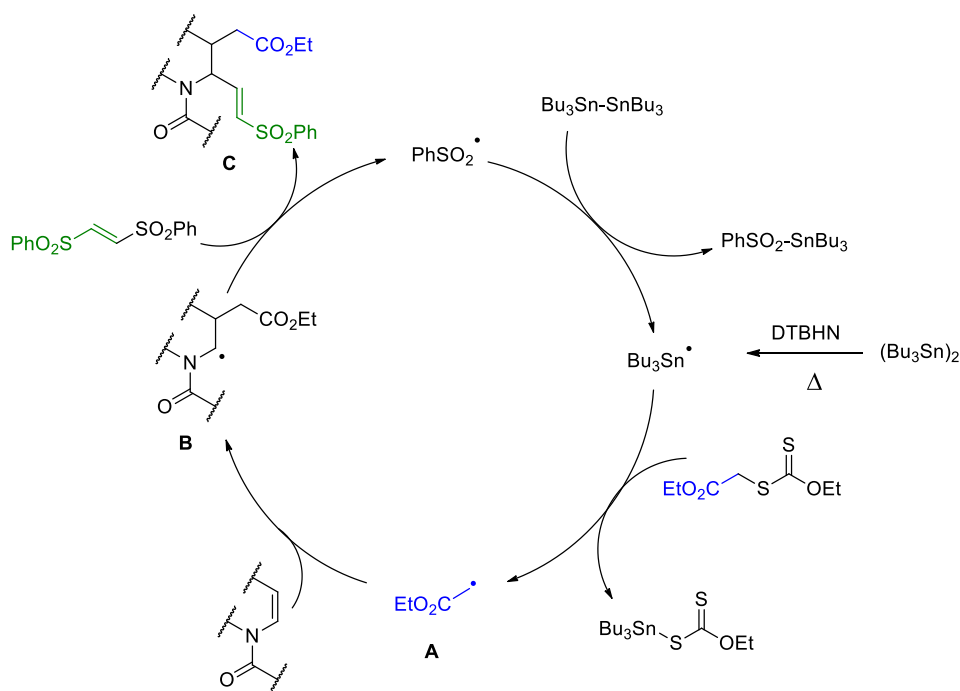


Schéma 181 : Mécanisme de la carbo-alcénylation d'énamides et de ènecarbamates

2. Alkylation radicalaire oxydante par les xanthates

2.1. Principe

Nous avons vu dans la partie (V-1.2, Schéma 165) qu'une des conditions nécessaires à la réaction de transfert de xanthate est que le radical $R^\bullet$ doit être plus stabilisé que le radical **B**. Dans le cas contraire, le radical tertiaire **C** fragmente préférentiellement pour reformer le radical **B**, empêchant ainsi l'obtention du produit de transfert de xanthate **D**. Ainsi, dans le cas où le radical **B** est suffisamment stabilisé par mésomérie sur un cycle aromatique ou par la présence d'un hétéroatome, le produit obtenu est l'oléfine substituée **F** (Schéma 182).

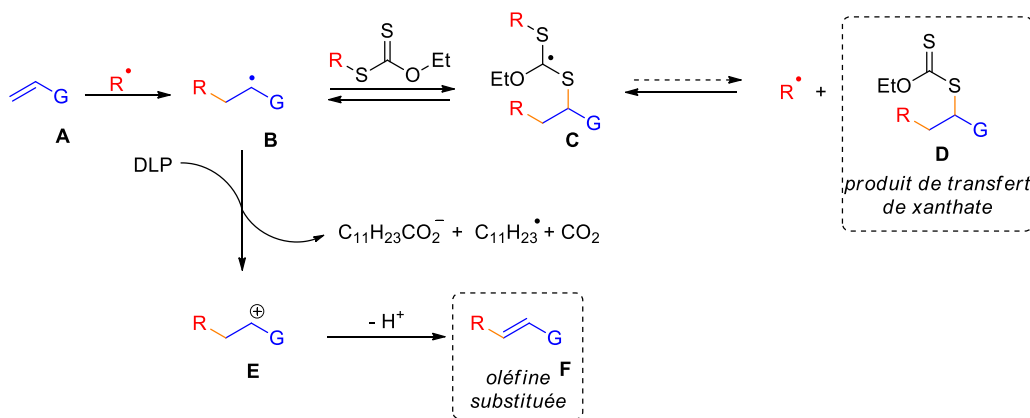


Schéma 182

Cette réactivité a été utilisée pour effectuer des réactions d'alkylation de plusieurs composés hétéroaromatiques.

2.2. Exemples

En 2003, l'équipe de Miranda a décrit le premier exemple d'addition radicalaire oxydante intermoléculaire sur des cycles hétéroaromatiques en utilisant la chimie des xanthates.²⁰⁴ La réaction permet d'obtenir les produits alkylés avec de bons rendements et une excellente régiosélectivité avec une addition en α de l'hétéroatome (Schéma 183).

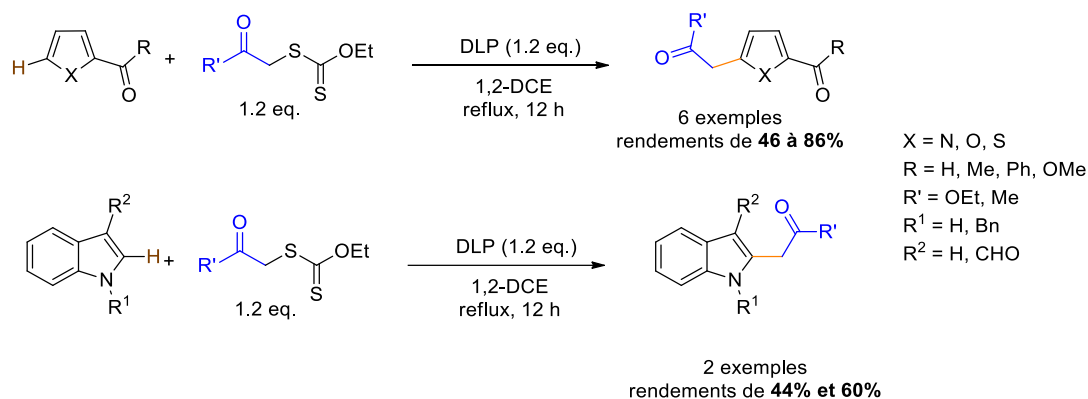


Schéma 183

D'un point de vue mécanistique, l'addition du radical **B** sur le pyrrole **C** forme l'intermédiaire **D**. Ce radical peut ensuite être oxydé par le DLP puis se ré-aromatiser par perte d'un proton (voie 1) ou subir une abstraction d'hydrogène par le radical alkyle R^0 formé lors de la fragmentation du DLP (voie 2). Dans les deux cas la réaction nécessite une quantité stœchiométrique de DLP (Schéma 184).

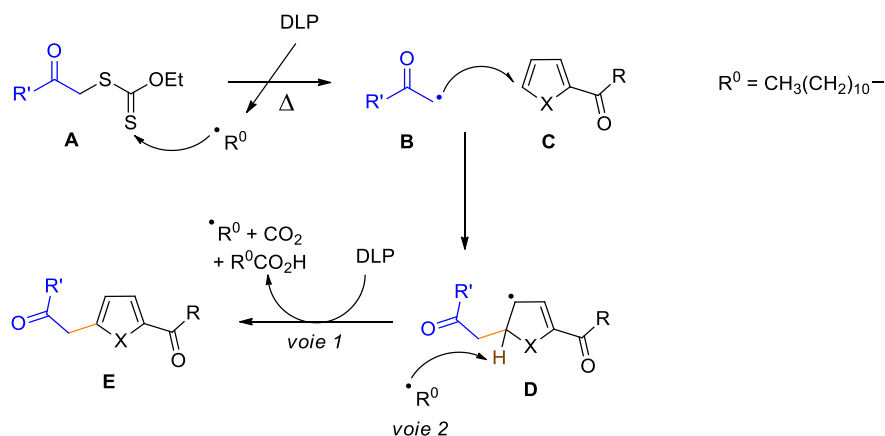


Schéma 184

La même stratégie a été utilisée pour alkyler la position C₂ de dérivés de la tryptamine.²⁰⁵ Une réaction de déprotection du groupement Boc suivie d'une cyclisation permet ensuite d'accéder à des azepino[4,5-*b*]indolones, squelette présent dans plusieurs molécules bioactives^{206, 207} (Schéma 185).

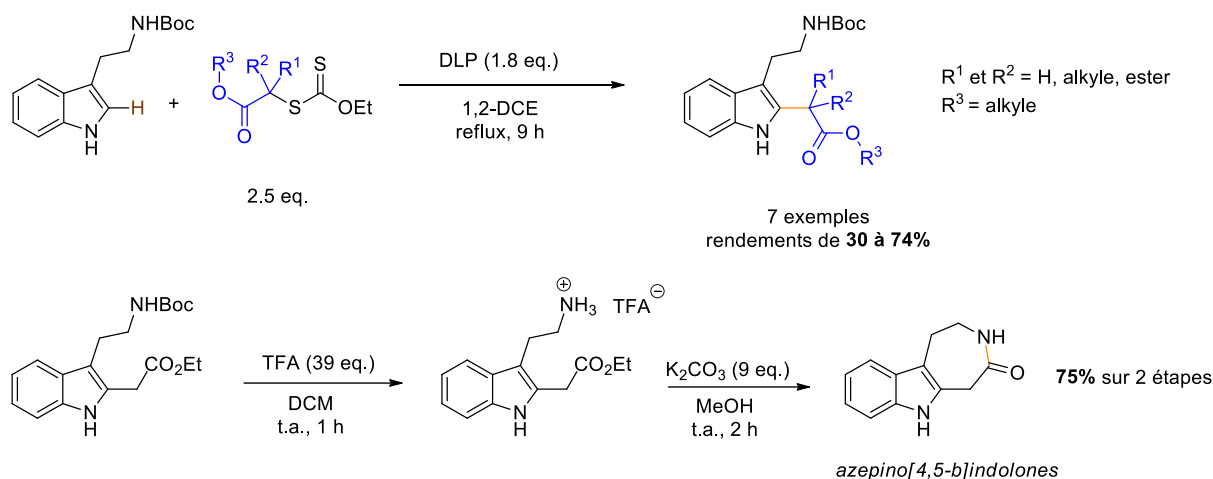


Schéma 185

Les auteurs ont par la suite démontré que l'utilisation de micro-ondes permet de réduire significativement le temps de réaction et d'augmenter légèrement les rendements. Ils ont ensuite appliqué la méthode à divers hétérocycles d'intérêt biologique. Ces conditions ont été notamment utilisées pour alkyler les positions C₃ de flavones,²⁰⁸ de coumarines²⁰⁹ ou encore de la caféine²¹⁰ avec des rendements modérés à bons (Schéma 186).

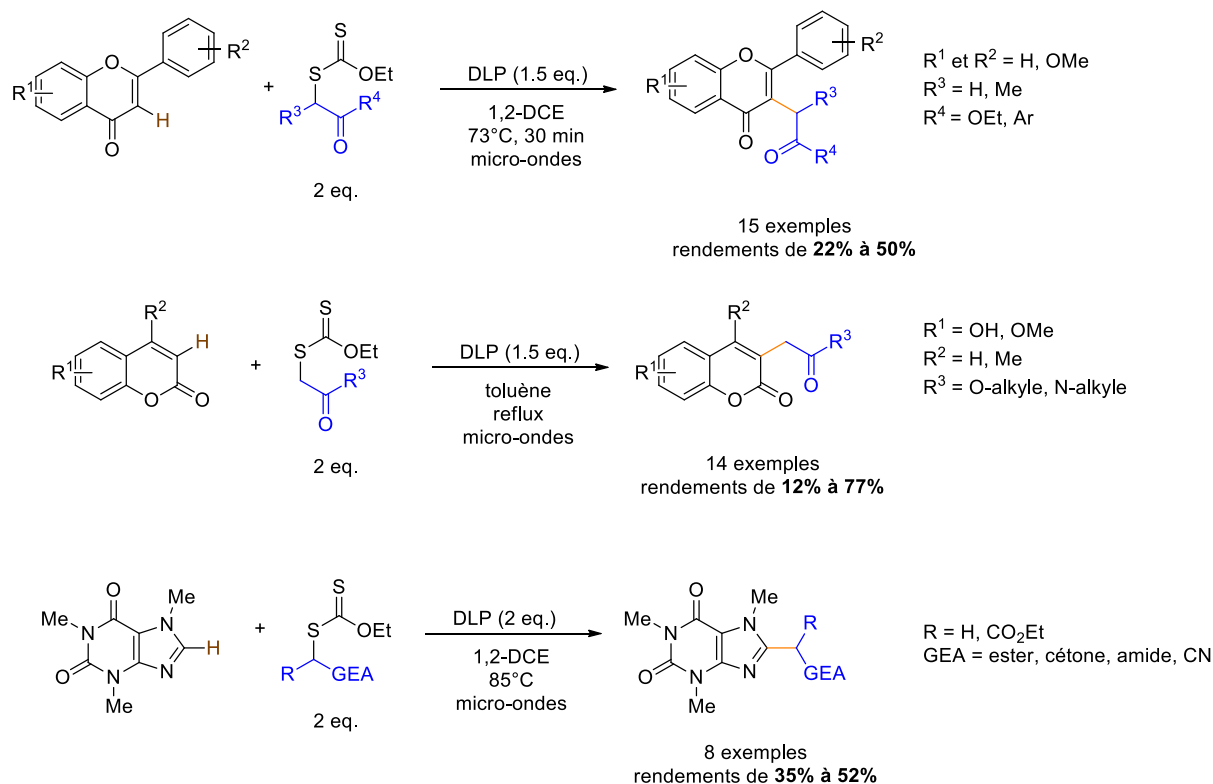


Schéma 186

Les méthodes présentées ci-dessus sont néanmoins limitées à l'utilisation de radicaux électrophiles stabilisés de type α -carbonyles. En 2017, l'équipe de Zard a décrit l'introduction de trifluorométhylamines légèrement nucléophiles sur des indoles et des pyridines (Schéma 187).²¹¹

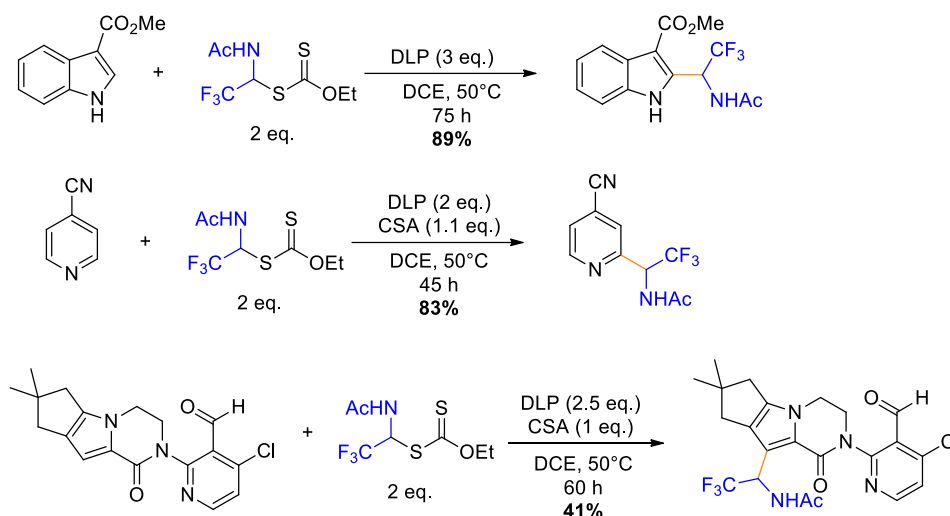


Schéma 187

L'acide camphorsulfonique (CSA) est utilisé pour neutraliser la basicité et la potentielle nucléophilie des azotes du substrat.²¹² Dans cette étude, il est intéressant de noter qu'abaisser la température de réaction à 50°C au lieu de 84°C (le point d'ébullition du 1,2-DCE) permet d'augmenter le rendement. La raison invoquée par les auteurs est une plus grande stabilité du DLP lui permettant de ne pas être consommé trop rapidement et ainsi de pouvoir réaliser l'étape d'oxydation. A cette température, le DLP se décompose suffisamment pour générer des radicaux mais cela implique des temps de réactions relativement longs (entre 45 h et 135 h).

La diversité des motifs introduits grâce aux xanthates a encore été étendue avec la *tert*-butylation d'hétérocycles dans une réaction de type Minisci.²¹³ Dans ce cas, le radical généré n'est pas un α -carbonyle mais un radical alkyle tertiaire stabilisé par hyperconjugaison. (Schéma 188).²¹⁴

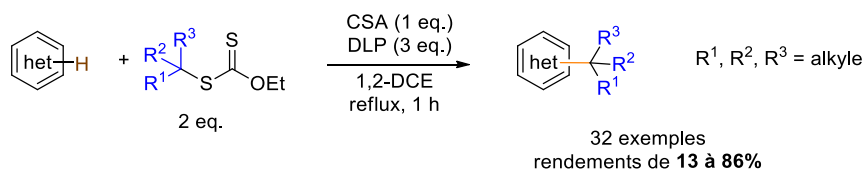


Schéma 188

Cette méthode est cependant limitée à l'introduction de radicaux alkyles tertiaires. Un radical primaire Me• est beaucoup trop haut en énergie pour être généré par la chimie des xanthates (Schéma 189).

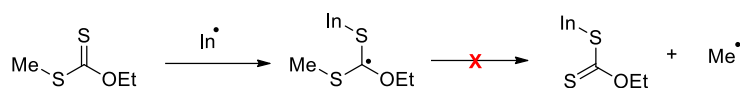


Schéma 189

Pour contourner cette limitation, l'équipe de Zard a développé une stratégie en deux étapes : l'introduction d'un radical carboxyméthyle relativement stabilisé, puis une étape de décarboxylation par thermolyse pour obtenir de nombreux hétéroaromatiques méthylés (Schéma 190).²¹⁵

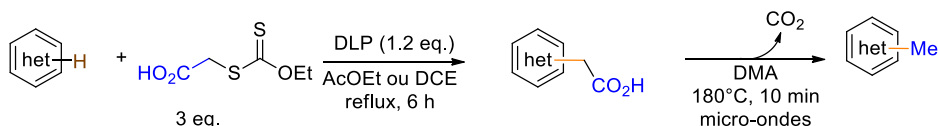


Schéma 190

3. Résultats et discussions

3.1. Objectifs

Dans le chapitre précédent, nous avons vu l'intérêt de développer des méthodologies pour fonctionnaliser la position C3 d'énamides en l'absence de métaux nobles. De nombreux exemples récents ont démontré l'efficacité de la chimie des xanthates pour réaliser des réactions d'addition radicalaire oxydante. Cependant, ces réactions sont limitées aux composés hétéroaromatiques.

Toujours dans une démarche de développement de méthodologies éco-compatibles, notre objectif est donc d'étendre le champ d'application de la chimie des xanthates pour fonctionnaliser la position C₃ d'énamides en l'absence de catalyseurs métalliques (Schéma 191).

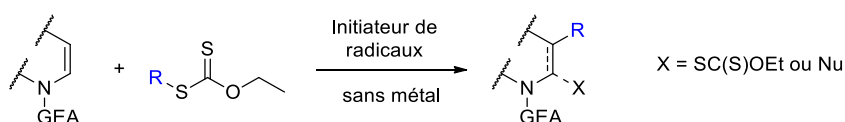
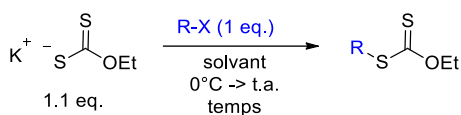


Schéma 191

3.2. Synthèse des réactifs xanthates

Pour synthétiser les xanthates utilisés dans la méthodologie présentée dans ce chapitre, nous avons utilisé la voie de synthèse impliquant la réaction de type S_N2 entre le sel de potassium du O-éthyle xanthate et un halogénure d'alkyle dans un solvant polaire en utilisant les conditions décrites dans la littérature (Schéma 192).^{205, 216}


 Schéma 192 : Synthèse des xanthates **105** à **113**

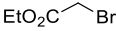
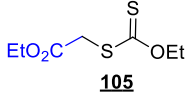
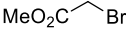
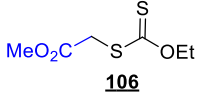
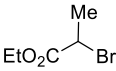
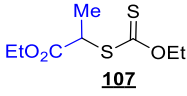
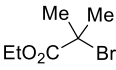
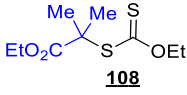
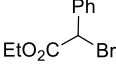
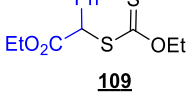
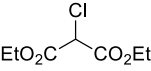
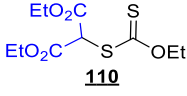
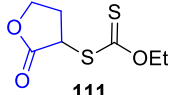
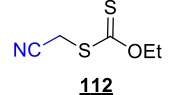
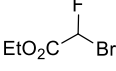
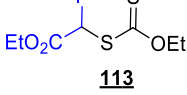
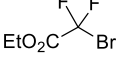
Entrées	R-X	Solvants	Temps	Xanthates	Rendements
1		MeCN	5 h	 105	97%
2		EtOH	18 h	 106	99%
3		EtOH	18 h	 107	99%
4		Acétone	24 h	 108	27%
5		EtOH	18 h	 109	70%
6		DMF	18 h	 110	89%
7		MeCN	5 h	 111	99%
8		Acétone	24 h	 112	92%
9		EtOH	18 h	 113	92%
10		EtOH	72 h	/	0%
11		MeCN	72 h	/	0%

 Tableau 22 : Synthèse des xanthates **105** à **113**

Les xanthates ont été obtenus avec des rendements similaires à ceux décrits dans la littérature (Tableau 22, entrée 1 à 9). Nos tentatives pour synthétiser des xanthates non décrits se sont cependant

soldées par des échecs. Le dibromofluoroacétate d'éthyle n'a montré aucune réactivité (entrée 10) et l'utilisation du iodotrifluoroéthane a conduit à la formation de sous-produits volatils résultant probablement d'une déprotonation en présence du xanthogénate de *O*-éthyle basique (entrée 11).

3.3. Mise au point de la réaction

Afin d'explorer la réactivité des xanthates sur les énamides, nous avons placé l'endo-énamide **29** choisit comme substrat modèle en présence du xanthate **105** dans le 1,2-DCE au reflux et ajouté le DLP en une portion dans le milieu réactionnel. Après réaction, nous avons obtenu pour seul produit l'énamide alkylé en position C3. Le produit résultant du transfert de xanthate n'a pas été observé (Schéma 193).

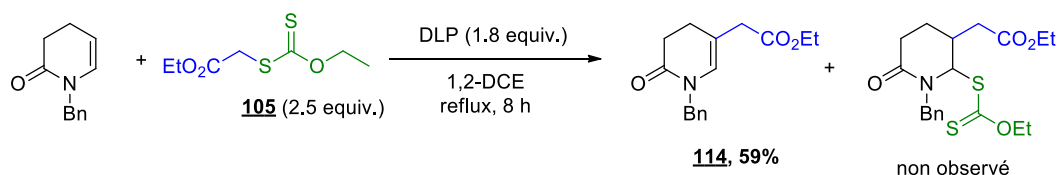


Schéma 193

Cette réactivité peut s'expliquer par la stabilisation de l'espèce radicalaire intermédiaire par mésomérie. Cela favorise la fragmentation du radical tertiaire **B** vers le radical **A**, le produit **C** n'est alors pas formé. Le radical **A** est ensuite oxydé par le DLP fournissant le carbocation **D** pour donner l'énamide **E** après élimination d'un proton (Schéma 194).

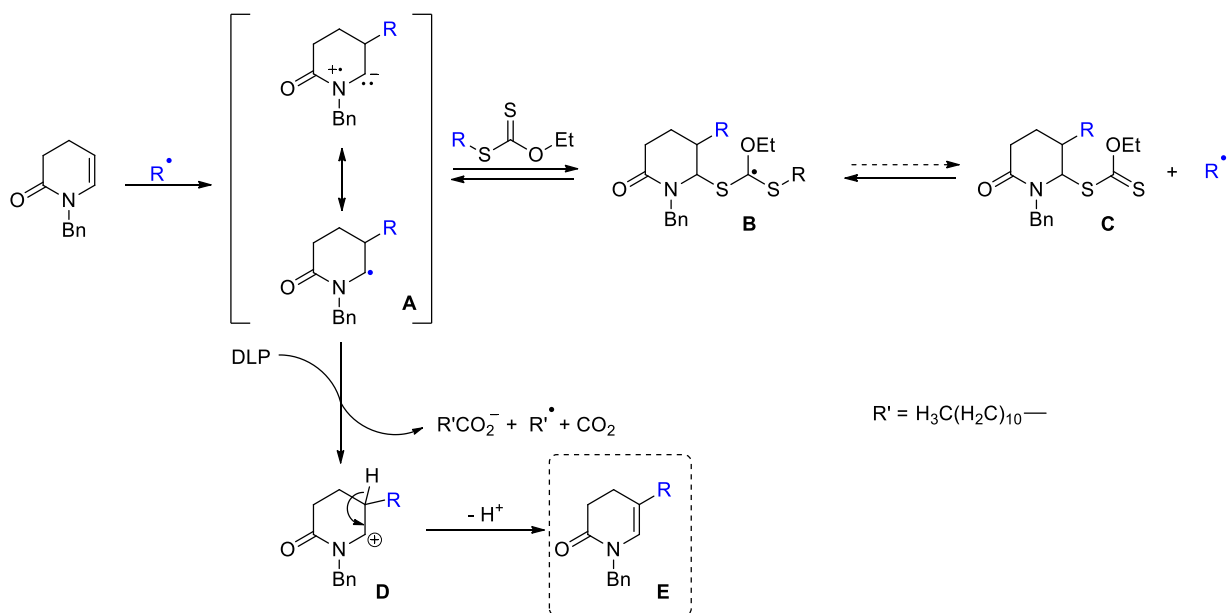


Schéma 194

Cette réactivité est similaire à celle observée sur des composés hétéroaromatiques comme les indoles (cf IV-2.2).

Après ces premiers résultats prometteurs, nous avons cherché à optimiser les conditions de la réaction (Schéma 195).

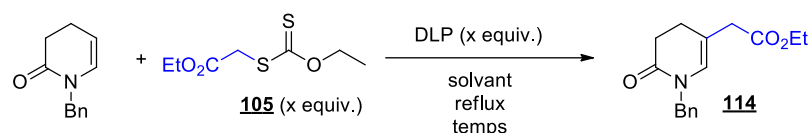


Schéma 195

Entrées	Nb équivalents xanthate 105	Nb équivalents DLP	Solvant	Temps et conditions	Rendements
1	2.5	1.8	1,2-DCE	Dégazage Ar Reflux, 8 h	59%
2	2	1.8	1,2-DCE	Dégazage Ar Reflux, 8 h	56%
3	2	0.2 eq./2 h (1.6 eq.)	1,2-DCE	Dégazage Ar Reflux, 8 h	40%
4	2	1.8	AcOEt	Dégazage Ar Reflux, 8 h	57%
5	2	1.8	AcOEt	Sans dégazage Reflux, 8 h	48%
6	2	1.5	AcOEt	Dégazage Ar Reflux, 4 h 30	57%
7	2	1.2	AcOEt	Dégazage Ar Reflux, 4 h 30	59%
8	2	1	AcOEt	Dégazage Ar Reflux, 4 h 30	49%
9	2	0.5	AcOEt	Dégazage Ar Reflux, 4 h 30	26%
10	1.2	1.2	AcOEt	Dégazage Ar Reflux, 4 h 30	48%

Tableau 23

Nous avons dans un premier temps réduit la quantité de xanthate à 2 équivalents avec seulement une très faible baisse de rendement (Tableau 23, entrée 2). Nous avons ensuite étudié l'effet de l'ajout du DLP par portion toutes les 2 h. Après 8 h au reflux et 1.6 équivalents de DLP ajoutés, la conversion est incomplète (entrée 3). Dans le but d'éviter l'utilisation de solvants toxiques, nous avons remplacé avec succès le dichloroéthane par de l'acétate d'éthyle avec un rendement inchangé (entrée 4). En réalisant la réaction sous air, nous avons observé une baisse de rendement (entrée 5). Nous avons ensuite diminué progressivement la quantité de DLP utilisée (entrées 6 à 10). La quantité optimale est de 1.2 équivalents, ce qui est cohérent avec le mécanisme supposé dans lequel le DLP sert d'oxydant en quantité stœchiométrique. Enfin, la diminution de la quantité de xanthate à 1.2 équivalents conduit à une baisse modérée du rendement (entrée 10). Dans la mesure où les xanthates utilisés sont faciles à préparer, nous avons choisi de privilégier le rendement par rapport à l'économie de réactifs.

Cette optimisation a néanmoins été rendue plus compliquée par la présence d'acide laurique provenant du DLP. Sa coélution avec l'énamide final nous a imposé d'effectuer deux purifications successives

par chromatographie sur gel de silice. Afin de pallier ce problème, nous avons continué l'optimisation en utilisant la *N*-vinylpyrrolidone commerciale qui présente l'avantage d'être plus polaire et donc plus facile à isoler (Schéma 196).

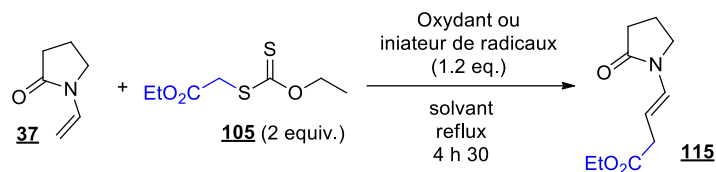


Schéma 196

Entrées	Initiateurs ou oxydants	Solvants	Rendements
1	DLP	1,2-DCE	62%
2	DTBP	1,2-DCE	0% Produit de départ
3	Solution t-BuOOH 5M dans du nonane	1,2-DCE	0% Dégradation
4	PhI(OAc) ₂	1,2-DCE	10%
5	AIBN	1,2-DCE	0% Mélange complexe
6	DLP	2-Me THF	31%
7	DLP	MeCN	44%
8	DLP	Dioxane	32%

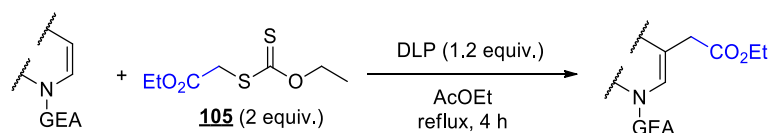
Tableau 24

Nous avons ensuite étudié l'influence du remplacement du DLP par d'autres peroxydes. En présence de peroxyde de di-*tert*-butyle (DTBP), aucune conversion n'a lieu (Tableau 24, entrée 2). Cela s'explique par sa trop grande stabilité à 80°C. L'utilisation d'une solution d'hydroperoxyde de *tert*-butyle dans le nonane ne conduit qu'à de la dégradation (entrée 3). Nous avons ensuite remplacé le DLP par un composé d'iode hypervalent : PhIOAc₂ en tant qu'oxydant. Le produit attendu a été obtenu avec un rendement faible, ce qui s'explique par la formation de plusieurs produits secondaires (entrée 4). La réaction en présence d'AIBN comme initiateur de radicaux aboutit à la formation d'un mélange complexe. Nous avons ensuite fait varier le solvant de la réaction, conduisant à l'obtention du produit attendu avec des rendements inférieurs (entrée 6 à 8).

3.4. Champ d'application

a) Variation des substrats énamides

Une fois les conditions optimisées en main, nous avons cherché à évaluer le champ d'application de la méthode sur une gamme d'énamides (Schéma 197).



Entrées	Substrats	Produits	Rendements
1			59%
2			51%
3			60%
4		/	Mélange complexe
5			39%
6			48% r.d. = 55:45
7			56% r.d. = 60:40

Tableau 25 : Exemplification sur des endo-énamides

Nous avons commencé notre étude à partir de différents endo-énamides préparés au laboratoire. Tout d'abord, nous pouvons constater que la réaction sur les endo-énamides cycliques à 6 chaînons donne les produits alkylés avec de bons rendements lorsque l'atome d'azote est substitué par un groupement benzyle, un PMB ou un ester (Tableau 25, entrées 1 à 3). La réaction n'est cependant pas compatible avec la présence d'un alcyne (entrée 4), ceci s'explique probablement par la mise en œuvre de réactions secondaires des radicaux sur l'alcyne qui mène à un mélange complexe. De manière intéressante, lorsque l'atome d'azote

est substitué par une chaîne allyle, la réaction n'est pas sélective et a lieu à la fois sur la double liaison C=C de l'énamide et celle de l'allyle mais de manière différente. La réaction de transfert de xanthate sur la double liaison C=C allylique, donne le produit xanthate **118** (entrée 5).

La réaction sur les énamides **23** et **24** possédant un atome d'oxygène en position γ conduit à la formation des produits difonctionnalisés avec addition du carboxylate issu de l'acide laurique en position α de l'azote (entrées 6 et 7). Cette réactivité s'explique par la plus faible acidité du proton en α de l'atome d'oxygène, ce qui favorise l'addition du carboxylate généré par décomposition du DLP par rapport à la reformation de l'énamide (Schéma 198).

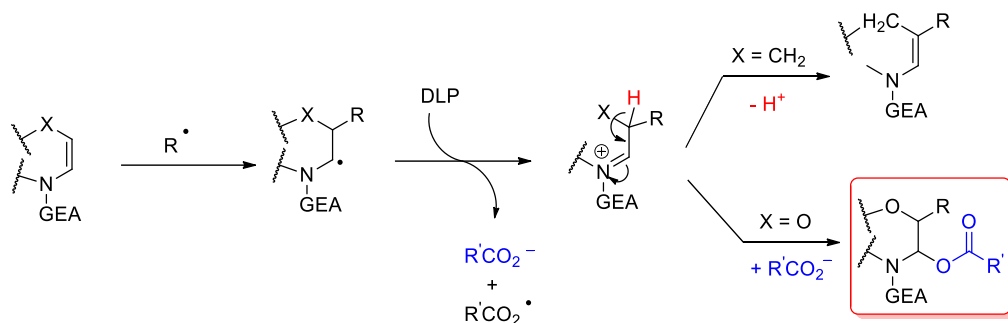


Schéma 198

Dans les deux cas, nous avons été capables de séparer les deux diastéréoisomères formés sur colonne de silice. Les composés obtenus étant des huiles, il n'est pas possible d'effectuer des analyses RX. Nous avons donc réalisé des expériences NOESY en RMN 2D afin d'identifier les isomères *cis* et *trans*. Dans un premier temps nous avons cherché à observer la corrélation entre les protons Ha et Hb présente uniquement sur le composé *cis*. Cependant, à cause de la superposition des signaux avec d'autres protons sur la molécule, de légères tâches de corrélation sont observées pour les deux isomères. Nous avons donc identifié l'isomère *trans* grâce à la corrélation entre les protons Ha et Hc/Hc' (Schéma 199).

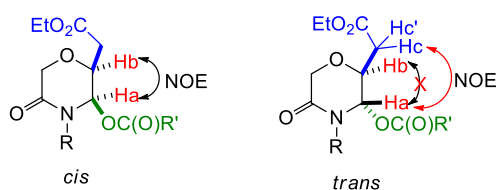


Schéma 199

Une fois ces résultats en main, nous avons envisagé de tirer profit de la réactivité de l'énamide portant une chaîne allyle pour réaliser en une étape l'alkylation radicalaire oxydante en position 3 de l'énamide et l'addition avec transfert de xanthate sur la chaîne allyle. L'objectif était d'isoler ce composé avant de l'engager dans une réaction de cyclisation sur le phényle en position C2 de l'énamide. Malheureusement un mélange complexe a été obtenu après la première étape de la réaction (Schéma 200).

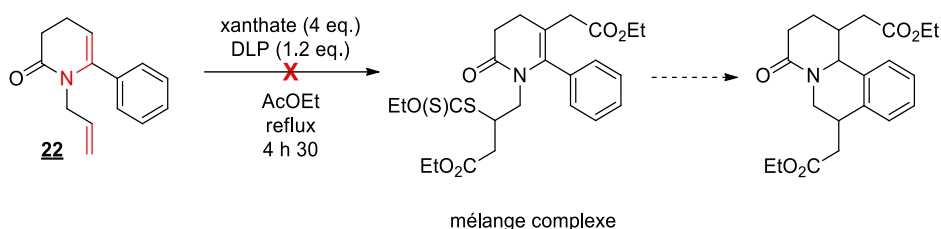
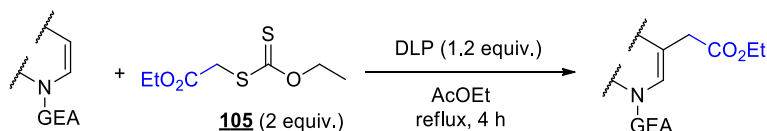


Schéma 200

Nous avons ensuite continué notre étude en appliquant la méthodologie sur divers ènecarbamates et ènesulfonamides (Tableau 26).



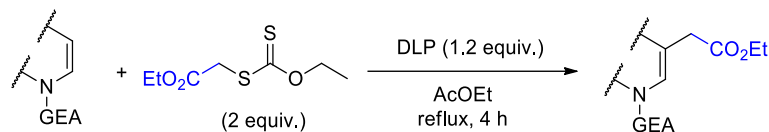
Entrées	Substrats	Produits	Rendements
1			58%
2			61%
3			57%
4			41%
5			25%
6		/	Produit de départ

Tableau 26 : Exemplification sur les ènecarbamates et les ènesulfonamides cycliques

Nous avons constaté que la réaction permet d'obtenir les produits attendus avec de bons rendements pour les différents ènecarbamates à 6 ou 7 chaînons (entrées 1 à 3). Il est important de noter que la réaction est compatible avec la présence d'un alcool sur le substrat avec néanmoins une légère baisse de rendement observée (entrée 4). La présence d'un substituant ester sur le carbone C2 en α de l'azote conduit à une baisse significative de rendement, probablement pour des raisons stériques et électroniques (entrée 5).

De façon surprenante, l'ènesulfonamide **34** n'a montré aucune réactivité (entrée 6). La présence du groupement sulfonyle très électroattracteur désactive la nucléophilie de la double liaison C=C, défavorisant

la réaction radicalaire. Des conditions plus dures pourraient être envisagées en réalisant la réaction dans le chlorobenzène au reflux (132 °C). Nous avons ensuite continué notre étude sur substrats *N*-vinyliques (Tableau 27).

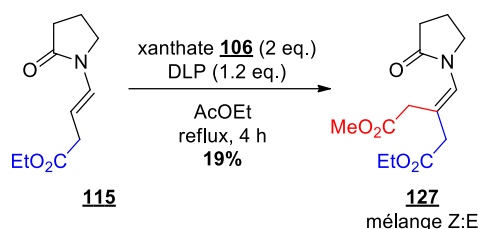


Entrées	Substrats	Produits	Rendements
1			62%
2			61%
3		/	Dégradation
4		/	Dégradation

Tableau 27 : Exemplification sur des substrats *N*-vinyliques

La réaction sur les *N*-vinyl lactames permet d'obtenir les composés **115** et **126** avec de bons rendements et une stéréosélectivité totale faveur des composés de géométrie *E*. La réaction sur le *N*-vinylimidazole **51** n'a conduit qu'à de la dégradation, tandis que lors de la réaction sur le *N*-vinylisatin **40**, le milieu réactionnel a pris en masse pour former un produit orange insoluble dans tous les solvants testés (AcOEt, DCM, EtOH, DMSO, H₂O, toluène).

Sachant qu'il y a deux positions fonctionnalisables sur le motif vinylique, nous avons envisagé la possibilité d'une deuxième réaction. Bien que le produit difonctionnalisé ait été détecté dans le milieu réactionnel par HRMS, il est produit en trop faible quantité pour être isolé. Cependant, en faisant réagir le produit **115** en présence du xanthate **106**, nous avons isolé le produit **127** avec un rendement modéré. Les analyses RMN du composé ont montré que le composé **127** est formé sous la forme d'un mélange 1:1 d'isomères *Z* et *E* (Schéma 201).



Ayant constaté que notre méthodologie était compatible avec de nombreux énamides, nous avons ensuite essayé de l'appliquer sur d'autres composés constitués du motif énamide (Tableau 28).

Entrées	Substrats	Produits	Rendements
1			35%
2			61% +27% Substrat
3			39% ^[a]
4			64%
5			Mélange complexe

[a] : conditions standards puis ajout de DLP (1.2 eq.), xanthate (1 eq.) et chauffage au reflux pendant 16 h supplémentaires

Tableau 28 : Exemplification sur différents composés possédant le motif énamide

La réaction sur le diénamide **52** a permis d'obtenir le composé **128** désiré avec un rendement modeste de 35% (entrée 1). Pour notre plus grand plaisir, la pyridone **129** a été obtenue avec un bon rendement bien que la réaction n'ait pas été complète (entrée 2). Il est probable qu'en augmentant le nombre d'équivalents de réactifs et éventuellement le temps de réaction il soit possible d'obtenir un rendement plus élevé. La pyridone **130** a été obtenue avec un rendement plus modeste malgré l'ajout d'une plus grande quantité de xanthate et de DLP et d'un temps de réaction allongé (entrée 3). Cette réactivité moindre peut être due à la gêne stérique ou aux propriétés électroniques du groupement méthoxy présent en position 4 de la pyridone. L'énamide exocyclique **53** a permis d'obtenir le composé désiré **131** avec un bon rendement (entrée 4). Malheureusement, la réaction sur la *tert*-butyl 4*H*-benzo[*b*][1,4]oxazine-4-

carboxylate a donné un mélange complexe que nous n'avons pas été en mesure de purifier. Les analyses RMN effectuées indiquent que ce mélange contient vraisemblablement les produits de difonctionnalisation par transfert du xanthate et addition du carboxylate issu du DLP sous la forme de mélange *cis/trans*.

b) Variation du xanthate

Nous avons ensuite voulu étendre la méthode en testant les différents xanthates préalablement synthétisés (Schéma 202).

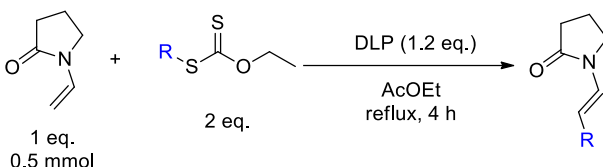


Schéma 202

Entrées	Xanthates	Produits	Rendements
1	 105	 115	62%
2	 106	 132	45%
3	 107	 133	69%
4	 108	 134 + 135	134 : 39% 135 : 19%
5	 109	/	Mélange complexe
6	 110	/	Mélange complexe

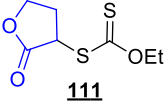
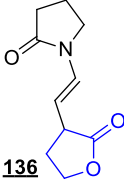
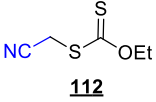
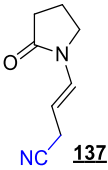
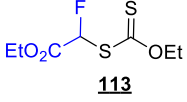
7	 111	 136	64%
8	 112	 137	60%
9	 113	/	Dégradation

Tableau 29 : Variations des xanthates

L'utilisation du xanthate **106** possédant un ester méthylique a permis d'isoler le composé **132** avec un rendement plus faible (entrée 2). L'utilisation d'un xanthate secondaire dont le radical est plus stabilisé permet d'isoler le produit attendu avec un rendement légèrement supérieur (entrée 3). Cependant, en présence du xanthate tertiaire **108**, deux composés ont été obtenus : le produit attendu **134** et le produit résultant du transfert de xanthate **135** (entrée 4). La formation de ce produit s'explique par la plus grande stabilité du radical tertiaire (V-3.3., Schéma 194). L'utilisation des xanthates secondaires **109** et **110** n'a pas permis d'isoler les produits attendus, seuls des mélanges complexes ont été obtenus (entrées 5 et 6). Le xanthate lactone **111** et le xanthate **112** possédant un groupement cyano ont permis d'isoler les composés **136** et **137** avec de bons rendements (entrées 7 et 8). Pour une raison inconnue, nous n'avons observé que de la dégradation en réalisant la réaction avec le xanthate fluoré **113** (entrée 9).

3.5. Vers une réaction de difonctionnalisation

Les réactions de difonctionnalisation sont une méthode de choix pour accéder rapidement à des molécules hautement fonctionnalisées. Nous avons constaté précédemment que le produit **A** possédant un xanthate n'est obtenu qu'en tant que sous-produit lors de l'utilisation d'un xanthate tertiaire. Cependant nous avons également montré que la réaction est compatible avec la présence d'un alcool sur le substrat (Tableau 26, entrée 4). Nous avons alors envisagé d'ajouter un nucléophile dans le milieu en espérant piéger l'ion iminium intermédiaire pour obtenir le produit **B** difonctionnalisé (Schéma 203).

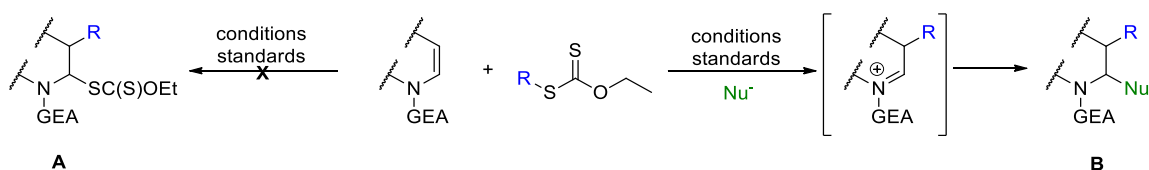


Schéma 203

Nous avons mis en œuvre cette stratégie en présence d'un large excès d'éthanol en tant que nucléophile afin d'isoler le produit difonctionnalisé **138** avec un bon rendement et une faible quantité du composé **115** comme produit secondaire (Schéma 204).

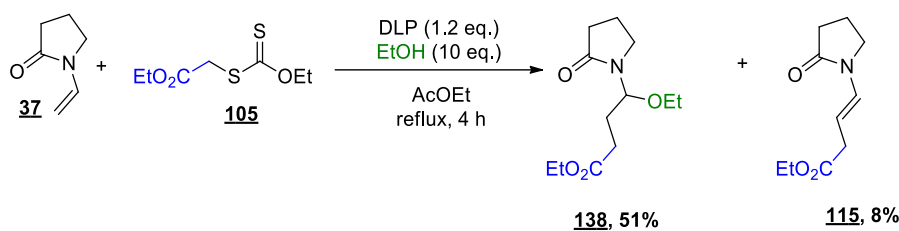


Schéma 204

L'élargissement de la difonctionnalisation à l'utilisation d'autres nucléophiles comme des amines ou des groupement cyano et azoture est envisagé dans la suite de ce projet.

3.6. Etude mécanistique

Fort des observations réalisées pendant cette étude et des données de la littérature, nous proposons le mécanisme suivant (Schéma 205).

En chauffant le DLP se fragmente lentement pour donner le radical $R^{\bullet}$ après décarboxylation. Ce radical va ensuite s'additionner sur le xanthate pour donner le radical **A**. Le radical primaire $R^{\bullet}$ étant très haut en énergie, le radical tertiaire **A** ne peut fragmenter que pour donner naissance au radical $R^{\bullet}$. Ce radical $R^{\bullet}$ est en équilibre avec les radicaux **A** et **B** qui ne peuvent réagir qu'en fragmentant pour libérer $R^{\bullet}$: la réaction est dégénérée. Cela permet de n'avoir qu'une faible concentration en radicaux réactifs dans le milieu, limitant ainsi les réactions secondaires.

Le radical $R^{\bullet}$ s'additionne ensuite sur l'énamide pour former le radical intermédiaire **C** qui est oxydé par le DLP pour donner l'iminium **F**. En présence d'un nucléophile comme l'éthanol, l'iminium est piégé pour former le produit de difonctionnalisation **G**. Sinon, il est piégé par le carboxylate de l'acide laurique pour donner l'hémiaminal **H** qui donne le produit final **I** après déprotonation. Dans le cas où la présence d'un hétéroatome en α du proton diminue suffisamment son acidité, la réaction s'arrête à l'hémiaminal **H**.

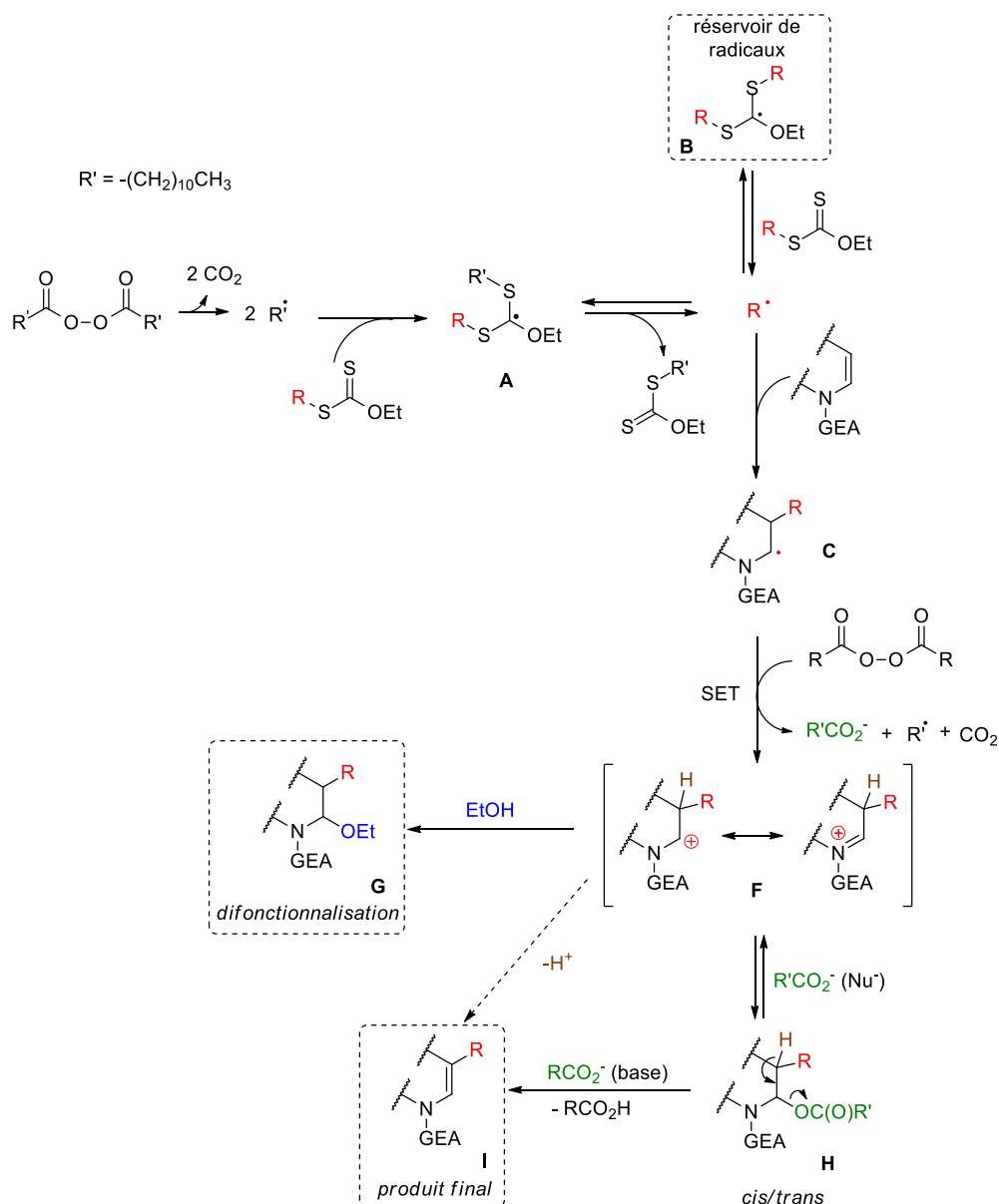


Schéma 205 : Mécanisme supposé de l'alkylation d'énamide par la chimie des xanthates

3.7. Post-fonctionnalisation

Dans le but de valoriser les structures obtenues, nous avons réalisé quelques réactions de post-fonctionnalisation. Nous avons dans un premier temps réduit l'ester du composé **123** en alcool pour obtenir le produit **139** avec un bon rendement (Schéma 206). Des essais ultérieurs ont montré qu'en présence de LiAlH_4 neuf, un aussi large excès n'est pas nécessaire pour effectuer cette réaction.

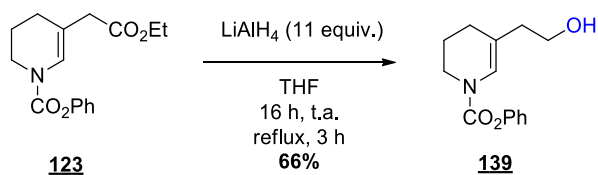


Schéma 206

Nous avons ensuite cherché à exploiter la difonctionnalisation observée sur les composés **119** et **120**. Un carboxylate étant un bon groupement partant, l'ester présent en α de l'azote peut être éliminé en présence d'un acide de Lewis ou d'un acide de Brønsted pour former un ion iminium intermédiaire pouvant ensuite être piégé de façon inter- ou intramoléculaire par différents nucléophiles (Schéma 207).

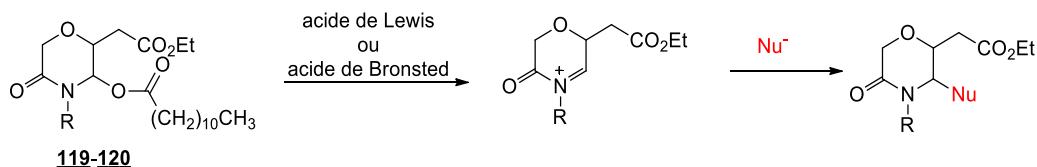


Schéma 207

Ainsi, en mettant le composé **119** en présence d'éthérate de trifluorure de bore et de cyanure de triméthylsilyle, nous avons obtenu avec succès le composé **140** sous la forme d'un mélange séparable 1:1 de diastéréoisomères (Schéma 208).

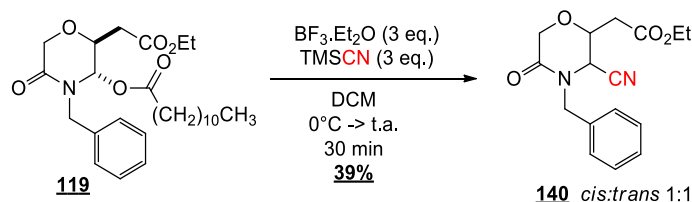


Schéma 208

Fort de ce résultat, nous avons placé le mélange des deux diastéréoisomères *cis* et *trans* du composé **120** en présence de TFA pour former l'ion iminium et induire une cyclisation de type Pictet-Spengler selon un processus 6-endo-trig pour fournir le composé tricyclique **141** avec un rendement de 52% et une diastéréosélectivité *trans* (Schéma 209). La régiosélectivité observée lors de cette réaction est due aux effets mésomères donateurs des groupements méthoxy qui enrichissent en électrons les positions *ortho* et *para*, ainsi qu'aux effets stériques.

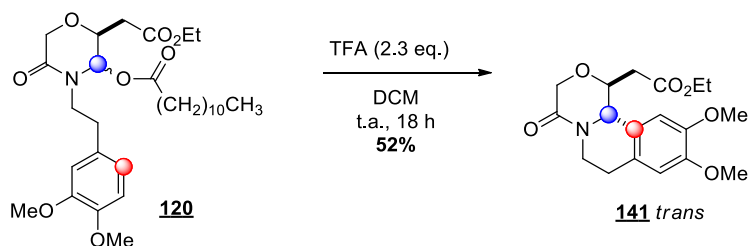


Schéma 209

4. Conclusion et perspectives

Dans cette partie nous avons vu le potentiel de la chimie radicalaire des xanthates. Ces derniers sont faciles d'accès et permettent de générer facilement des radicaux dans des conditions réactionnelles ne nécessitant pas de métaux. Notre travail a permis de montrer la possibilité de réaliser des réactions d'additions radicalaires oxydantes sans transfert de xanthate sur des énamides non aromatiques.

Nous avons appliqué notre méthodologie avec succès sur de nombreux substrats, la plupart du temps avec de bons rendements. La méthode s'est également avérée être compatible avec l'utilisation de plusieurs xanthates différents. Nous avons ainsi synthétisé de nombreux énamides fonctionnalisés en position C3 par des chaînes alkyles qui étaient inaccessibles notamment par catalyse au fer.

Ce travail ouvre la porte à plusieurs perspectives. En effet, lors de cette étude nous nous sommes focalisés sur l'utilisation de xanthates de type α -carbonyles. L'emploi d'autres xanthates décrits dans la littérature permettrait d'effectuer des fonctionnalisations différentes et d'accéder à une plus grande diversité moléculaire.

De plus, nous avons montré qu'il est possible de réaliser une réaction de difonctionnalisation en présence d'éthanol en tant que nucléophile. Il est tout à fait envisageable d'étendre cette difonctionnalisation à d'autres nucléophiles tels que des amines, des cyanures ou des azotures. Cela permettrait d'obtenir rapidement et facilement des plateformes azotées polyfonctionnalisées à partir d'énamides.

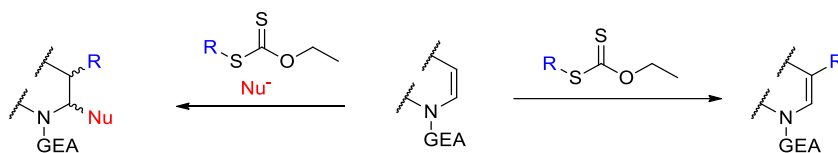


Schéma 210 : Bilan de la fonctionnalisation radicalaire d'énamide par la chimie des xanthates

Conclusion générale

Le travail effectué au cours de cette thèse s'inscrit dans la continuité des travaux réalisés par notre équipe sur la synthèse et la réactivité des énamides. Dans un premier temps, nous avons synthétisé de nouveaux énamides possédant divers groupements fonctionnels afin d'élargir la gamme de substrats pour développer nos méthodologies.

Nous avons ensuite utilisé une catalyse au fer, un métal abondant, peu onéreux et peu toxique, pour fonctionnaliser les énamides dans des conditions éco-compatibles. En exploitant la réactivité particulière des composés d'iode hypervalent tels que l'ABX, nous avons développé une réaction permettant d'introduire de manière régio- et diastéréosélective un azoture en position α et un groupement ester en position β d'énamides pour obtenir les produits difonctionnalisés avec une diastéréosélectivité *trans*. La méthodologie développée est facile à mettre en œuvre et utilise des conditions douces. De plus, la compatibilité de la réaction avec l'emploi de solvant vert et sa grande économie d'atomes renforcent son caractère éco-compatible. Nous avons par la suite valorisé les structures obtenues par des réactions de post-fonctionnalisation pour accéder à des structures polycycliques originales complexes possédant notamment un motif triazole présent dans des composés d'intérêt biologique. L'adaptation de cette méthodologie en remplaçant l'ABX par de l'ABZ, un nouveau réactif d'iode hypervalent azidé récemment développé permettrait d'accéder à des structures originales fortement azotées.

Par la suite, nous avons démontré avec succès la possibilité d'alkyler la position C3 d'énamides à l'aide de plusieurs α -halogénocarbonyles en employant une catalyse au fer. Malgré de nombreux efforts pour optimiser les conditions de la réaction, les rendements obtenus demeurent modestes et la réaction nécessite des conditions plus dures que celles préalablement décrites utilisant soit une catalyse au cuivre soit la photocatalyse. Face à ces difficultés, nous avons porté notre intérêt sur une nouvelle méthode assistée par du fer métallique en poudre et en absence de ligand. Les premiers essais ont permis d'obtenir les produits attendus avec des rendements faibles. Une optimisation des conditions de réaction pourrait aboutir à une méthode novatrice et complémentaire des approches existantes.

Dans la dernière partie, nous avons employé la chimie radicalaire des xanthates, toujours dans l'optique d'effectuer l'alkylation de la position C3 d'énamides. Lors de cette réaction ne nécessitant pas de catalyse métallique, le peroxyde de dilauroyle sert à la fois d'amorce radicalaire et d'oxydant. La méthode s'est avérée être compatible avec l'utilisation de divers xanthates et a montré une bonne tolérance vis-à-vis des groupes fonctionnels présents sur les substrats énamides. Ce travail a permis la synthèse d'une petite chimiothèque d'énamides fonctionnalisés en position C3 par des chaînes alkyles dont la plupart sont inaccessibles par catalyse au fer.

Ce travail ouvre la porte à plusieurs perspectives : l'emploi d'autres xanthates décrits dans la littérature permettrait d'effectuer des fonctionnalisations différentes et accéder à une plus grande diversité

moléculaire. De plus, nous avons montré qu'il est possible de réaliser une réaction de difonctionnalisation en présence d'éthanol en tant que nucléophile. L'extension de cette difonctionnalisation à d'autres nucléophiles permettrait d'obtenir rapidement et facilement des plateformes azotées polyfonctionnalisées à partir d'énamides.

Finalement, grâce à différents processus radicalaires, nous avons été en mesure d'introduire différents groupements fonctionnels sur des énamides en utilisant une catalyse au fer ou en absence de métaux de transition. Ce travail nous a permis d'accéder à une petite chimiothèque d'hétérocycles azotés originaux.

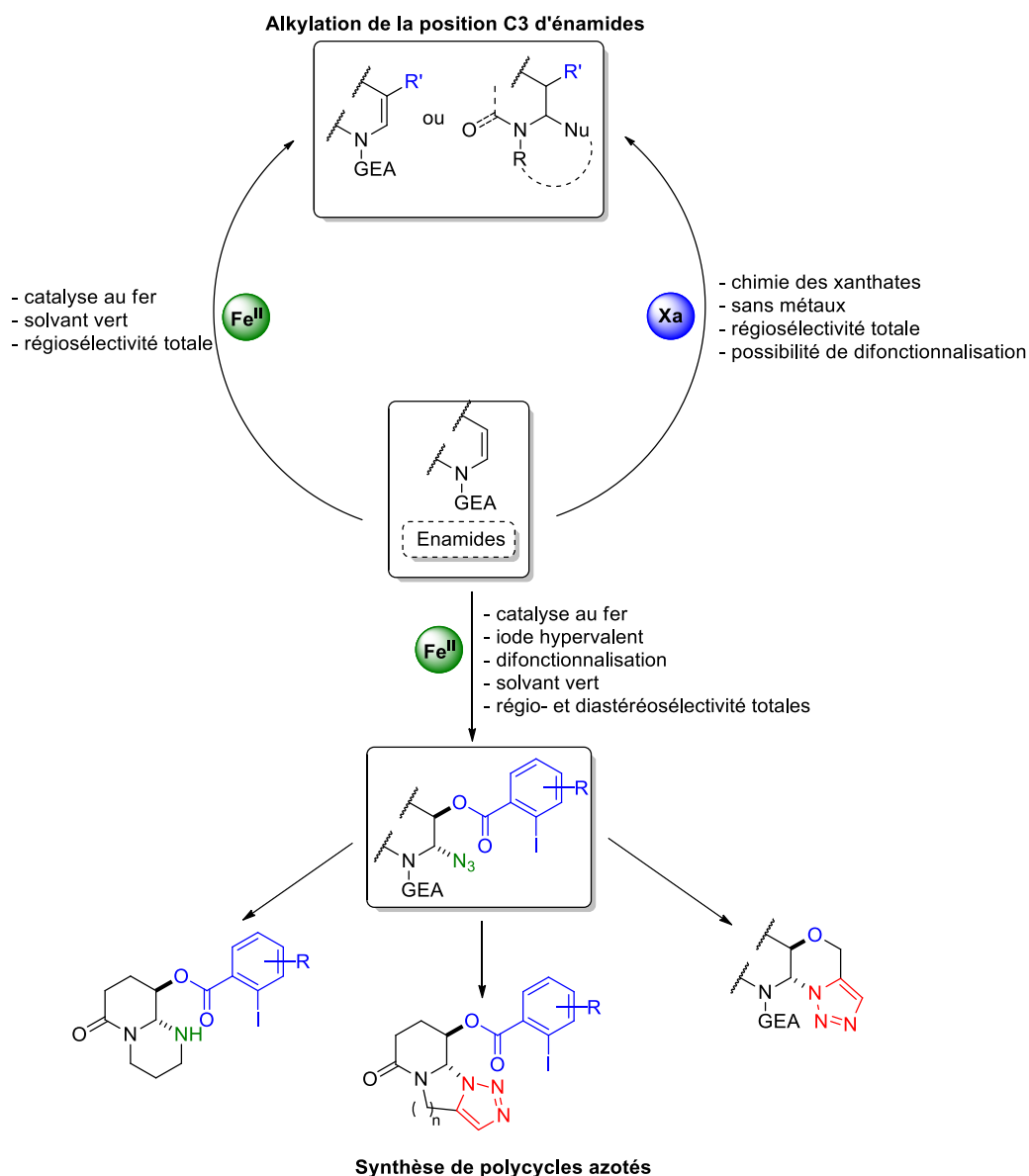


Schéma 211

Partie expérimentale

Méthodes générales

Ce paragraphe se rapporte principalement aux techniques générales de purification et d'analyses utilisées pour les produits isolés ainsi que des suivis de réaction.

✓ Réactifs et solvants

Les réactions devant être menées sous conditions anhydres sont effectuées dans une verrerie séchée l'étuve pendant 24 h puis refroidie sous argon, avec des solvants également anhydres et sous atmosphère inerte en utilisant de l'argon. La température ambiante (t.a.) est comprise entre 20°C et 25°C. Les solvants sont distillés selon les méthodes suivantes, décrites :

- Le THF, DMF, MeCN et le toluène sont séchés par passage sur la colonne d'une station GT S100.
- Le DCM est distillée sur CaH₂.
- Le tamis moléculaire est activé dans un four à 600°C pendant 24 h.

✓ Suivi des réactions et purification par chromatographie sur colonne

Le suivi des réactions est réalisé sur chromatographie sur couche mince (CCM), sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F₂₅₄ (épaisseur 0.2 mm). L'observation des rapports frontaux R_f est réalisée par révélation sous une lampe ultraviolette à 254 ou 365 nm puis parfois par un traitement chimique :

- Immersion dans une solution de permanganate de potassium puis chauffage.
- Immersion dans une solution de *p*-anisaldéhyde puis chauffage.
- Immersion dans une solution d'acide orthophosphomolybdique puis chauffage

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-60 µm à l'aide d'une pompe de type Büchi C-601 et d'un contrôleur de type C-610.

✓ Techniques d'analyse et appareillages

Points de fusion : les points de fusion (T_f) sont mesurés dans un tube capillaire, au moyen d'un appareil Büchi SMP-20, et ne sont pas corrigés.

Infra-rouge : les spectres infra-rouge (IR) sont enregistrés sur un spectromètre Thermo Scientific Nicolet iS10. Il s'agit d'un ATR (réflexion totale atténuée), doté d'un cristal en diamant. L'échantillon est directement déposé sur le cristal et comprimé avant l'enregistrement du spectre pour les solides.

Spectrométrie de masse haute résolution : Les spectres de masse haute résolution (HRMS) sont réalisés sur un spectromètre Maxis Bruker 4G ou un spectromètre LCT Waters ES 2795. Les échantillons sont

préalablement solubilisés dans de l'acétate d'éthyle ($\approx 1\text{mg.mL}^{-1}$) puis ionisés en impact électronique (EI) ou en électrospray (ESI).

Résonance magnétique nucléaire : les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) sont enregistrés sur deux types d'appareillage :

- Sur un appareil Bruker Avance DPX 250 : à 250,13 MHz pour le proton ^1H et à 62,89 MHz pour le carbone ^{13}C .
- Sur un appareil Bruker Avance II : à 400,13 MHz pour le proton ^1H et à 100.62 MHz pour le carbone ^{13}C .

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport aux références internes attribuées à chaque type du solvant et du noyau :

- Pour le proton :
signal du solvant résiduel (7.26 ppm) dans le CDCl_3 ou TMS (0 ppm).
signal du solvant résiduel (2.50 ppm) dans le DMSO-d_6 .
- Pour le carbone :
signal du solvant résiduel (77.00 ppm) dans le CDCl_3 .
signal du solvant résiduel (39.52 ppm) dans le DMSO-d_6 .

Les constances de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité des signaux est décrite comme suit : singulet (**s**), singulet large (**br s**), doublet (**d**), doublet de doublet (**dd**), doublet de triplet (**dt**), triplet (**t**), quadruplet (**q**), quintuplet (**p**), multiplet (**m**).

L'attribution des protons est notée **H_x**. Les chiffres correspondants sont annotés sur la molécule associée. Pour les protons aromatiques non attribuables spécifiquement (multiplet complexe), ceux – ci sont notés **H_{Ar}**.

L'attribution des carbones est notée **C_x**. L'attribution des carbones quaternaires aromatiques est notée **C^{IV}_{Ar}**. Les carbones aromatiques C-H sont notés **CH_{Ar}**.

La numérotation des atomes (protons et carbones) des principaux composés est précisée ci-dessous (Schéma 212).

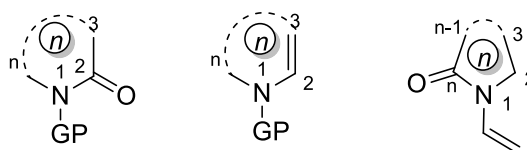


Schéma 212

Les produits de départ et intermédiaires déjà décrits dans la littérature ne seront caractérisés que par RMN ^1H .

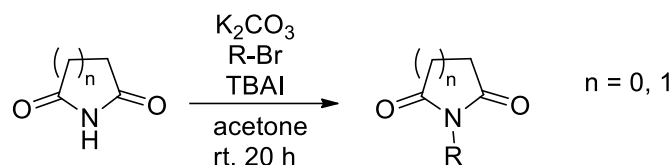
Les énamides **29** à **53** ont été synthétisés selon des méthodes décrites dans la littérature⁴ à l'exception de la *N*-vinylpyrrolidin-2-one **36** et du *N*-vinyl-caprolactame **37** qui sont commerciaux.

⁴ a) N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, M.-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 816-819.

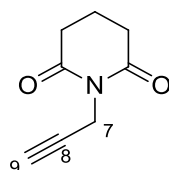
^b) F. Lepifre, S. Clavier, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6969-6975.

^c) N. Gigant, G. Dequierez, P. Retailleau, I. Gillaizeau, P. Dauban, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 90-94.

^d) E. Bayer, K. Geckeler, *Angew. Chem.*, **1979**, *7*, 568-569.

General procedure A:

Imide (1 equiv.), K_2CO_3 (2 equiv.) and tetra-*n*-butylammonium iodide (0.2 equiv.) were suspended in acetone. An alkyl bromide (1.05 to 1.5 equiv.) was added and the mixture was stirred at room temperature for 20 h. Upon completion of the reaction the mixture was filtered on a plug of celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

1-(Prop-2-yn-1-yl)piperidine-2,6-dione (1)

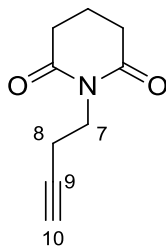
Prepared following the general procedure **A** using glutarimide (2.00 g, 17.7 mmol, 1 equiv.), K_2CO_3 (4.89 g, 35.4 mmol, 2 equiv.), tetra-*n*-butylammonium iodide (1.30 g, 3.5 mmol, 0.2 equiv.) and a solution of propargyl bromide (80% in toluene, 2.1 mL, 19.5 mmol, 1.1 equiv.) in acetone (40 mL). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate 7:3 as eluent. The product was obtained as a white solid (2.70 g, 96%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, H_7), 2.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H, H_3+H_5), 2.13 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_9), 1.97 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.5 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 78.5 (C_8), 70.2 (C_9), 32.6 (C_3 et C_5), 28.6 (C_7), 16.9 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 152.070605 found: 152.070672

Mp: 46-47°C

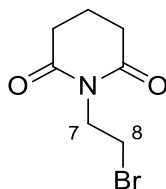
1-(But-3-yn-1-yl)piperidine-2,6-dione (2)

Prepared following the general procedure **A** using glutarimide (2.00 g, 17.7 mmol, 1 equiv.), K_2CO_3 (4.89 g, 35.4 mmol, 2 equiv.), tetra-*n*-butylammonium iodide (1.30 g, 3.5 mmol, 0.2 equiv.) and 4-bromo-1-butyne (1.75 mL, 18.6 mmol, 1.05 equiv.) in acetone (40 mL). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (7:3 to 6:4) as eluent. The product was obtained as a white solid (760 mg, 26%).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H_7), 2.67 (t, J = 6.5 Hz, 4H, $H_3 + H_5$), 2.46 (dt, J = 7.2 and 2.7 Hz, 2H, H_8), 2.02 – 1.89 (m, 3H, $H_4 + H_{10}$).

NMR data correspond to the reported values.⁵

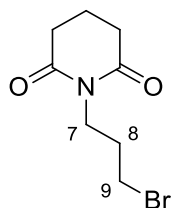
Mp: 47-48°C

1-(2-bromoethyl)piperidine-2,6-dione (3)

NaH 60% in mineral oil (600 mg, 15.0 mmol, 1.5 equiv.) was added to a solution of glutarimide (1.13 g, 10.0 mmol, 1 equiv.) in DMF (30 mL). After 30 min at rt, 1,2-dibromoethane (4.3 mL, 50 mmol, 5 equiv.) was added and the mixture was heated at 60°C for 6h. Upon completion of the reaction, 150 mL of cold water were added. The solution was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated in vacuo. The crude was purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (6:4 to 5:5) as eluent to afford product **3** as a pale-yellow oil (710 mg, 32%).

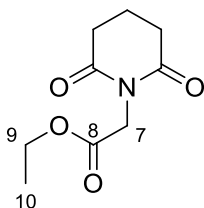
1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_7), 3.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_8), 2.68 (t, J = 6.5 Hz, 4H, $H_3 + H_5$), 1.97 (p, J = 6.2 Hz, 2H, H_4).

⁵. A.B. Gade, N.T. Patil, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 1844-1847.

1-(3-bromopropyl)piperidine-2,6-dione (4)

Prepared following the general procedure **A** using glutarimide (2.00 g, 17.7 mmol, 1 equiv.), K_2CO_3 (4.89 g, 35.4 mmol, 2 equiv.), tetra-*n*-butylammonium iodide (1.30 g, 3.5 mmol, 0.2 equiv.) and 1,3-dibromopropane (2.7 mL, 26.5 mmol, 1.5 equiv.) in acetone (40 mL). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (7:3 to 6:4) as eluent to afford product **4** as a yellow oil. (3.75 g, 91%).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.90 (d, J = 7.0 Hz, 2H, **H**₇), 3.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H, **H**₉), 2.66 (t, J = 6.6 Hz, 4H, **H**₃ + **H**₅), 2.18 – 2.05 (m, 2H, **H**₈), 2.01 – 1.89 (m, 2H, **H**₄).

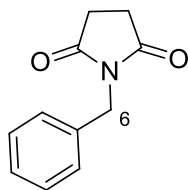
Ethyl 2-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)acetate (5)

Prepared following the general procedure **A** using glutarimide (1.00 g, 8.84 mmol, 1 equiv.), K_2CO_3 (2.44 g, 17.7 mmol, 2 equiv.), tetra-*n*-butylammonium iodide (653 mg, 3.5 mmol, 0.2 equiv.) and ethyl bromoacetate (1.2 mL, 10.8 mmol, 1.2 equiv.) in acetone (20 mL). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (60:40) as eluent to afford product **5** as a yellow oil (1.50 g, 85%).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.52 (s, 2H, **H**₇), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H, **H**₉), 2.72 (t, J = 6.5 Hz, 4H, **H**₃ + **H**₅), 2.09 – 1.92 (m, 2H, **H**₄), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, **H**₁₀).

NMR data correspond to the reported values⁶

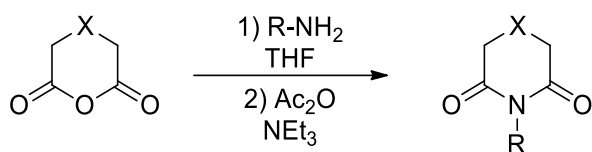
⁶. T. Aubert, M. Farnier, R. Guillard, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 53-60.

1-benzylpyrrolidine-2,5-dione (6)

Prepared following the general procedure **A** using succinimide (2.00 g, 20.2 mmol, 1 equiv.), K_2CO_3 (5.53 g, 40.4 mmol, 2 equiv.), tetra-*n*-butylammonium iodide (1.48 g, 4.1 mmol, 0.2 equiv.) and benzyl bromide (2.65 mL, 22.2 mmol, 1.1 equiv.) in acetone (40 mL). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (7:3 to 5:5) as eluent to afford product **6** as a white solid (3.51 g, 92%).

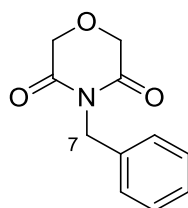
1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 – 7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 4.66 (s, 2H, H_6), 2.71 (s, 4H, $H_3 + H_4$).

Mp: 100-102°C

General procedure B:

Following a reported procedure,⁷ the appropriate amine (1.01 equiv.) was added to a suspension of the appropriate anhydride (1 equiv.) in THF and the resulting solution was stirred for 30 min at rt. After completion of the reaction, the mixture was concentrated in vacuo and the residue was diluted with EtOAc. The resulting mixture was treated with HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

Ac₂O (around 3 equiv.) and Et₃N (1.45 equiv.) were added to the residue and the mixture was heated at 80°C for 1 h. Upon completion of the reaction, the mixture was allowed to cool to rt and concentrated in vacuo. The residue was diluted with EtOAc, washed with an aqueous 1M HCl solution, a saturated NaHCO₃ solution and brine. The organic layer was dried over MgSO₄, concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

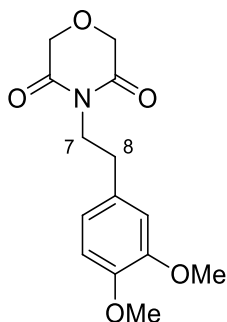
4-benzylmorpholine-3,5-dione (10**)**

Prepared following the general procedure **B** using benzylamine (1.90 mL, 17.4 mmol, 1.01 equiv.), diglycolic anhydride (2.00 g, 17.2 mmol, 1 equiv) in THF (30 mL) and then Ac₂O (5 mL, 52.9 mmol, 3 equiv.) and NEt₃ (3.5 mL, 25.1 mmol, 1.45 equiv.). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (7:3 to 5:5) as eluent to afford product **10** as a pale-yellow oil (2.08 g, 59%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 – 7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 4.94 (s, 2H, H₇), 4.34 (s, 4H, H₃ + H₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.0 (C₂ + C₆), 136.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 67.7 (C₃ + C₅), 41.8 (C₇).

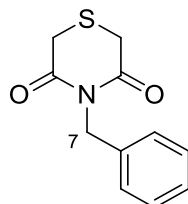
⁷ I. Suárez del Villar, A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 30, 5850–5862

4-(3,4-dimethoxyphenethyl)morpholine-3,5-dione (11)

Prepared following the general procedure **B** using 3,4-dimethoxyphenethylamine (1.71 mL, 10.1 mmol, 1.01 equiv.), diglycolic anhydride (1.16 g, 10.0 mmol, 1 equiv) in THF (17 mL) and then Ac₂O (2.6 mL, 27.5 mmol, 2.75 equiv.) and NEt₃ (1.85 mL, 14.5 mmol, 1.45 equiv.). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (7:3 to 5:5) as eluent to afford product 11 as a white solid (2.08 g, 59%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.83 – 6.71 (m, 3H, H_{Ar}), 4.32 (s, 4H, H₃ + H₅), 4.07 – 3.94 (m, 2H, H₇), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 2.87 – 2.74 (m, 2H, H₈).
NMR data correspond to the reported values.⁸

Mp: 97-99°C

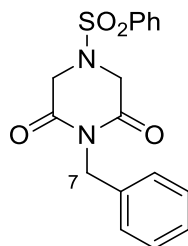
4-benzylthiomorpholine-3,5-dione (12)

Prepared following the general procedure **B** using benzylamine (1.85 mL, 16.7 mmol, 1.05 equiv.), thiodiglycolic anhydride (2.10 g, 15.9 mmol, 1 equiv) in THF (27 mL) and then Ac₂O (4.5 mL, 48 mmol, 3 equiv.) and NEt₃ (3.2 mL, 23.0 mmol, 1.45 equiv.). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (7:3 to 5:5) as eluent to afford product 12 as a pale-yellow oil (2.11 g, 60%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.00 (s, 2H, H₇), 3.55 (s, 4H, H₃ + H₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.4 (C₂ + C₆), 136.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 43.7 (C₇), 32.4 (C₃ + C₅).

⁸ J. Selvakumar, R. S. Rao, V. Srinivasapriyan, S. Marutheeswaran, C. R. Ramanathan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 10, 2175–2188

1-benzyl-4-(phenylsulfonyl)piperazine-2,6-dione (13**)**

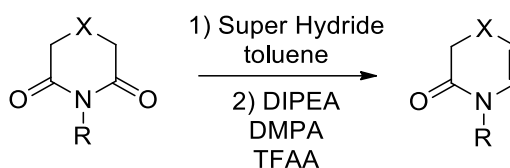
Prepared following the general procedure **B** using benzylamine (1.23 μ L, 11.25 mmol, 1.01 equiv.), 4-(phenylsulfonyl)morpholine-2,6-dione (2.51 g, 11.14 mmol, 1 equiv) in THF (45 mL) and then Ac₂O (4 mL, 40 mmol, 3.6 equiv.) and NEt₃ (2.3 mL, 16.15 mmol, 1.45 equiv.). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (7:3 to 5:5) as eluent to afford product **13** as an orange solid (2.19 g, 57%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.24 (s, 5H, **H_{Ar}**), 4.62 (s, 2H, **H₇**), 4.12 (s, 4H, **H₃** + **H₅**).

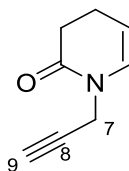
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.3 (**C₂** + **C₆**), 135.6 (**C_{Ar}**), 135.2 (**C_{Ar}**), 134.0 (**C_{Ar}**), 129.7 (**C_{Ar}**), 129.1 (**C_{Ar}**), 128.5 (**C_{Ar}**), 127.9 (**C_{Ar}**), 127.5 (**C_{Ar}**), 48.9 (**C₇**), 42.7 (**C₃** + **C₅**).

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₁₇N₂O₄S [M+H]⁺: 345.090354 found: 345.090485

Mp: 98-99°C

General procedure C:

A solution of imide (1.0 equiv) in toluene was cooled at -78°C . LiEt_3BH 1M solution in THF (1.1 equiv) was added dropwise and the reaction was stirred 1h at -78°C . DIPEA (5.7 equiv) was added followed by the addition of DMAP (0.03 equiv). TFAA (1.2 equiv) was then added dropwise and the reaction was allowed to warm to $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ and stirred 2-3h at this temperature. Upon completion of the reaction, the mixture was quenched with water; the aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate as eluent.

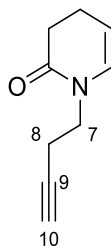
1-(Prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (14)

Prepared following the general procedure **C** using imide **1** (1.36 g, 9.00 mmol, 1 equiv.), LiEt_3BH 1M solution in THF (9.9 mL, 9.9 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (8.7 mL, 50 mmol, 5.7 equiv.), DMAP (34 mg, 0.29 mmol, 0.03 equiv.) and TFAA (.5 mL, 10.6 mmol, 1.2 equiv.). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (8:2) as eluent to afford product **14** as a yellow liquid (727 mg, 60%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (dd, $J = 1.6$ and 11.0 Hz, 1H, H_2), 5.30 – 5.17 (m, 1H, H_3), 4.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H_7), 2.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_5), 2.38 – 2.31 (m, 2H, H_4), 2.25 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.8 (C_6), 128.2 (C_2), 106.9 (C_3), 78.3, 72.1, 34.3 (C_7), 31.2 (C_5), 20.3 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 136.075690 found: 136.075821

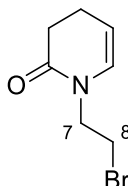
1-(But-3-yn-1-yl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (15)

Prepared following the general procedure **C** using imide **2** (760 mg, 4.60 mmol, 1 equiv.), LiEt₃BH 1M solution in THF (5.0 mL, 5.0 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (4.4 mL, 26.2 mmol, 5.7 equiv.), DMAP (17 mg, 0.14 mmol, 0.03 equiv.) and TFAA (780 μ L, 5.5 mmol, 1.2 equiv.). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (8:2) as eluent to afford product **15** as a yellow oil (452 mg, 66%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.13 – 6.09 (m, 1H, **H**₂), 5.12 (dt, J = 8.3 and 4.4 Hz, 1H, **H**₃), 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H, **H**₇), 2.55 – 2.43 (m, 4H, **H**₅ + **H**₈), 2.36 – 2.28 (m, 2H, **H**₄), 1.99 (t, J = 2.7 Hz, 1H, **H**₁₀).

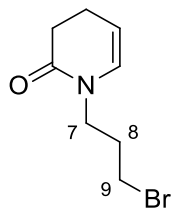
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.3 (**C**₆), 130.3 (**C**₂), 105.9 (**C**₃), 81.2 (**C**₉), 70.0 (**C**₁₀), 45.2 (**C**₇), 31.3 (**C**₅), 20.2 (**C**₄), 18.5 (**C**₈).

HRMS (ESI) m/z calcd for C₉H₁₁NO [M+H]⁺: 150.091340 found: 150.091509

1-(2-bromoethyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (16)

Prepared following the general procedure **C** using imide **3** (700 mg, 3.18 mmol, 1 equiv.), LiEt₃BH 1M solution in THF (3.50 mL, 3.50 mmol, 1.1 equiv), DIPEA (3.1 mL, 18.1 mmol, 5.7 equiv), DMAP (12 mg, 0.10 mmol, 0.03 equiv) and TFAA (540 μ L, 3.83 mmol, 1.2 equiv). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (8:2) as eluent to afford **16** as a yellow oil (135 mg, 21%) stored under argon at -25°C to avoid degradation.

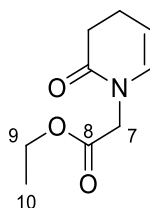
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, **H**₂), 5.21 – 5.09 (m, 1H, **H**₃), 3.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H, **H**₇), 3.51 (dt, J = 6.6, 0.5 Hz, 2H, **H**₈), 2.58 – 2.48 (m, 2H, **H**₅), 2.39 – 2.27 (m, 2H, **H**₄).

1-(3-Bromopropyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (17)

Prepared following the general procedure **C** using imide **4** (1.34 g, 5.72 mmol, 1 equiv.), LiEt₃BH 1M solution in THF (6.3 mL, 6.3 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (5.5 mL, 32.6 mmol, 5.7 equiv.), DMAP (21 mg, 0.17 mmol, 0.03 equiv.) and TFAA (970 μ L, 6.9 mmol, 1.2 equiv.). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (7:3) as eluent to afford product **17** as a yellow oil (755 mg, 61%) stored under argon at -25°C to avoid degradation.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.09 – 6.05 (m, 1H, **H**₂), 5.14 (m, 1H, **H**₃), 3.60 (t, J = 6.7 Hz, 2H, **H**₇), 3.41 (t, J = 6.5 Hz, 2H, **H**₉), 2.51 (t, J = 8.1 Hz, 2H, **H**₅), 2.26 – 2.37 (m, 2H, **H**₄), 2.13 (qt, J = 6.6 Hz, 2H, **H**₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.5 (**C**₆), 130.2 (**C**₂), 106.2 (**C**₃), 44.9 (**C**₇), 31.6 (**C**₉), 31.3 (**C**₅), 30.6 (**C**₈), 20.3 (**C**₄).

Ethyl 2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)acetate (18)

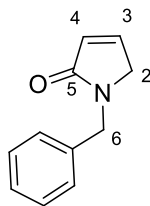
Prepared following the general procedure **C** using imide **5** (1.50 g, 7.53 mmol, 1 equiv.), LiEt₃BH 1M solution in THF (8.3 mL, 8.3 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (7.3 mL, 42.9 mmol, 5.7 equiv.), DMAP (28 mg, 0.23 mmol, 0.03 equiv.) and TFAA (1.3 mL, 9.0 mmol, 1.2 equiv.). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (75:25 to 70:30) as eluent to afford product **18** as a yellow solid (855 mg, 62%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.00 – 5.96 (m, 1H, **H**₂), 5.22 – 5.17 (m, 1H, **H**₃), 4.24 – 4.18 (m, 4H, **H**₉ + **H**₇), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H, **H**₅), 2.41 – 2.32 (m, 2H, **H**₄), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, **H**₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.7 (**C**₆), 168.7 (**C**₈), 129.8 (**C**₂), 106.4 (**C**₃), 61.3 (**C**₉), 47.3 (**C**₇), 30.9 (**C**₅), 20.3 (**C**₄), 14.1 (**C**₁₀).

HRMS (ESI) m/z calcd for C₉H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 184.096820 found: 184.096943

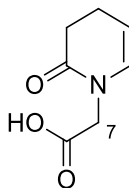
Mp: < 35°C

1-benzyl-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one (19)

Prepared following the general procedure **C** using imide **6** (1.89 g, 10.0 mmol, 1 equiv.), LiEt_3BH 1M solution in THF (11.0 mL, 11.0 mmol, 1.1 equiv), DIPEA (9.7 mL, 57.0 mmol, 5.7 equiv), DMAP (38 mg, 0.30 mmol, 0.03 equiv) and TFAA (1.7 mL, 12.0 mmol, 1.2 equiv). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (50:50 to 30:70) as eluent to afford **19** as a yellow solid (725 mg, 42%).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 7.05 (dt, J = 6.0, 1.8 Hz, 1H), 6.23 (dt, J = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.88 (t, J = 1.9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4 (C_5), 142.8 (C_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 128.7 (2 $\times$ CH), 127.9 (3 $\times$ CH), 127.5 (CH), 52.2 (C_2 or C_6), 45.9 (C_2 or C_6).

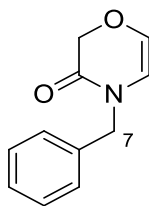
2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)acetic acid (20)

Ethyl 2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)acetate **18** (300 mg, 1.64 mmol, 1 equiv) was dissolved in EtOH (3.7 mL). NaOH 1M in H_2O (3.7 mL, 3.7 mmol, 2.25 equiv) was added and the mixture was stirred at rt for 20 h. Upon completion of the reaction, 5 mL of a 10% aqueous HCl solution were added ($\text{pH} = 1$), the mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness to obtain product **20** as a white solid (250 mg, 98%).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 5.99 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.27 – 5.17 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.64 – 2.54 (m, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 2H).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 156.06520 found: 156.065603

The product was instable, degradation was observed after 1 week of storage at 4°C.

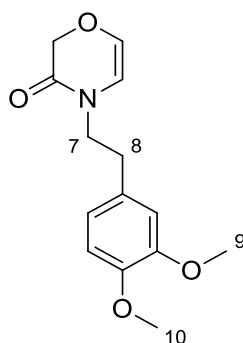
4-Benzyl-2H-1,4-oxazin-3(4H)-one (23)

Prepared following the general procedure **C** using 4-benzylmorpholine-3,5-dione **10** (3.65 g, 17.8 mmol, 1 equiv.), LiEt_3BH 1M solution in THF (19.6 mL, 19.6 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (17.2 mL, 101.4 mmol, 5.7 equiv.), DMAP (65 mg, 0.53 mmol, 0.03 equiv.) and TFAA (3.0 mL, 21.3 mmol, 1.2 equiv.). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (85:15 to 80:20) as eluent to afford product **23** as a yellow oil (2.55 g, 68%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 6.15 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, H_2), 5.55 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, H_3), 4.68 (s, 2H, H_7), 4.48 (s, 2H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 162.6 (C_6), 135.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{IV}}$), 130.8 (C_2), 128.8 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 109.9 (C_3), 67.6 (C_5), 48.1 (C_7).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190.086255 found: 190.086380

4-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-one (24)

Prepared following the general procedure **C** using imide **11** (1.50 g, 5.37 mmol, 1 equiv.), LiEt_3BH 1M solution in THF (6.0 mL, 6.0 mmol, 1.1 equiv), DIPEA (5.2 mL, 30.6 mmol, 5.7 equiv), DMAP (20 mg, 0.16 mmol, 0.03 equiv) and TFAA (910 μL , 6.4 mmol, 1.2 equiv). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (50:50 to 30:70) as eluent to afford **24** as a yellow solid (725 mg, 42%).

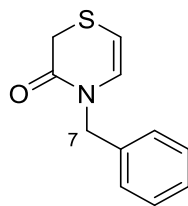
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.86 – 6.68 (m, 3H, H_{Ar}), 6.11 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H_2), 5.46 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, H_3), 4.39 (s, 2H, H_5), 3.87 (s, 3H, H_9 or H_{10}), 3.86 (s, 3H, H_9 or H_{10}), 3.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_7), 2.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_8).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.4 (C_6), 149.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{IV}}$), 147.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{IV}}$), 130.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{IV}}$), 130.3 (C_2), 120.8 (CH_{Ar}), 112.1 (CH_{Ar}), 111.3 (CH_{Ar}), 110.9 (C_3), 67.6 (C_5), 55.89 (C_9 or C_{10}), 55.87 (C_9 or C_{10}), 47.1 (C_7), 34.0 (C_8).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264.123034 found: 264.123098

Rf: EP/EtOAc 8/2 = 0.13

Mp: $<40^\circ\text{C}$

4-benzyl-1,4-thiazin-3-one (25)

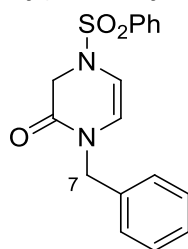
Prepared following the general procedure **C** using 4-benzylthiomorpholine-3,5-dione **12** (1.93 g, 8.72 mmol, 1 equiv.), LiEt_3BH 1M solution in THF (9.6 mL, 9.6 mmol, 1.1 equiv), DIPEA (8.5 mL, 50 mmol, 5.7 equiv), DMAP (32 mg, 0.26 mmol, 0.03 equiv) and TFAA (1.5 mL, 10.6 mmol, 1.2 equiv). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (85:15 to 80:20) as eluent to afford **25** as a yellow oil (1.27g, 71%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.11 (m, 5H, H_{Ar}), 6.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_2), 5.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_3), 4.77 (s, 2H, H_7), 3.38 (s, 2H, H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 161.9 (C_6), 136.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{IV}}$), 128.7 (CH_{Ar}), 128.2 (C_2), 127.6 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 102.3 (C_3), 49.9 (C_7), 30.5 (C_5).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 206.063411 found: 206.063333

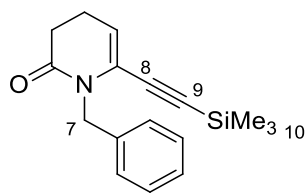
Rf: EP/EtOAc 8/2 = 0.30

1-benzyl-4-(phenylsulfonyl)-3,4-dihydropyrazin-2(1H)-one (26)

Prepared following the general procedure **C** using imide **13** (420 mg, 1.22 mmol, 1 equiv.), LiEt_3BH 1M solution in THF (1.35 mL, 1.35 mmol, 1.1 equiv), DIPEA (1.2 mL, 6.9 mmol, 5.7 equiv), DMAP (4.5 mg, 0.037 mmol, 0.03 equiv) and TFAA (205 μL , 1.46 mmol, 1.2 equiv). Purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (80:20 to 70:30) as eluent to afford **26** as a yellow solid (54 mg, 11%).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.85 – 7.74 (m, 2H, H_{Ar}), 7.65 – 7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.56 – 7.46 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29 – 7.18 (m, 3H, H_{Ar}), 7.04 – 6.90 (m, 2H, H_{Ar}), 6.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H_2), 5.63 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H_3), 4.50 (s, 2H, H_7), 4.18 (s, 2H, H_5).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345.090354 found: 345.090485

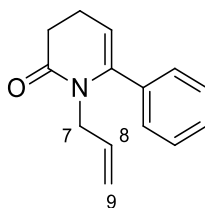
1-benzyl-6-(2-trimethylsilylethynyl)-3,4-dihydropyridin-2-one (21)

A solution of 1-benzylpiperidine-2,6-dione (607 mg, 3.00 mmol, 1 equiv.) in dry THF (12 mL) was placed under argon atmosphere and cooled at -78°C . LiHMDS 1M in THF (3.6 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise and the reaction was stirred at -78°C for 30 min. Diphenylchlorophosphate (750 μL , 3.60 mmol, 1.2 equiv.) was added, the solution was stirred for 2 h at -78°C . Then the reaction was quenched with an aqueous saturated NH_4Cl solution, extracted twice with EtOAc, washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. Under argon atmosphere, the crude vinylphosphate was dissolved in mixture of chloroform (5 mL) and triethylamine (1.5 mL). Phenylacetylene (330 μL , 3.00 mmol, 1 equiv), CuI (56 mg, 0.30 mmol, 0.1 equiv) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (105 mg, 0.15 mmol, 0.05 equiv) were added and the mixture was heated at 45°C for 2 h. The reaction was quenched with an aqueous saturated NH_4Cl solution, extracted twice with EtOAc, washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The crude mixture was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (90:10 to 85:15) as eluent. The product **21** was obtained as a yellow oil (180 mg, 21% over 2 steps).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.74 (t, J = 5.0 Hz, 1H, H_3), 4.99 (s, 2H, H_7), 2.56 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_5), 2.38 – 2.30 (m, 2H, H_4), 0.15 (s, 9H, H_{10})

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.4 (C_6), 138.1 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 125.1 (C_{Ar}), 120.1 (C_2), 116.8 (C_3), 98.3 (C_8 or C_9), 97.55 (C_8 or C_9), 46.5 (C_7), 30.9 (C_5), 20.4 (C_4), -0.5 (C_{10}).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NOSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284.146517 found: 284.166514

1-allyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (22)

A solution of 1-allylpiperidine-2,6-dione (1.00 g, 6.53 mmol, 1 equiv.) in dry THF (35 mL) was placed under argon atmosphere and cooled at -78°C . LiHMDS 1M in THF (7.85 mL, 7.85 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise and the reaction was stirred at -78°C for 30 min. HMPA (2.3 mL, 132.2 mmol, 2 equiv.) and PhNTf₂ (2.92 g, 8.2 mmol, 1.25 equiv.) were added, the solution was stirred for 2 h 30 at -78°C . Then the reaction was quenched with an aqueous saturated NH₄Cl solution, extracted twice with EtOAc, washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. Under argon atmosphere, the crude vinyltriflate was dissolved in THF. The solution was degassed with argon, then Pd(PPh₃)₂Cl₂ (323 mg, 0.46 mmol, 0.1 equiv), phenylboronic acid (842 mg, 6.9 mmol, 1.5 equiv.), a 2M solution of Na₂CO₃ (6.9 mL, 13.8 mmol, 3 equiv) and 1 mL of EtOH were added and the mixture was refluxed for 1 h. The reaction was cooled to rt, filtered on a pad of celite, extracted twice with EtOAc, washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The crude mixture was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (90:10 to 85:15) as eluent to afford the product 22 as a yellow solid (64 mg, 3% over 2 steps).

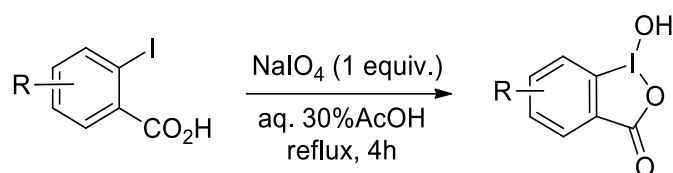
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.30 (m, 3H, **H_{Ar}**), 7.29 – 7.18 (m, 2H, **H_{Ar}**), 5.68 – 5.55 (m, 1H, **H₈**), 5.34 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H, **H₃**), 4.99 (dd, $J = 10.3, 1.4$ Hz, 1H, **H₉**), 4.85 (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H, **H_{9'}**), 4.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, **H₇**), 2.65 – 2.56 (m, 2H, **H₅**), 2.42 – 2.32 (m, 2H, **H₄**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.3 (**C₆**), 142.8 (**C^{IV}_{Ar}**), 135.9 (**C₂**), 133.4 (**C₈**), 128.20 (**CH_{Ar}**), 128.17 (**CH_{Ar}**), 128.0 (**CH_{Ar}**), 115.9 (**C₉**), 110.1 (**C₃**), 45.0 (**C₇**), 32.0 (**C₅**), 19.9 (**C₄**).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₁₆NO [M+H]⁺: 214.122641 found: 214.122541

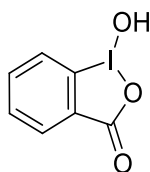
IR: ν (cm⁻¹) 2830 (C-H), 1666 (C=O), 1378 (C=C)

Mp: $<40^{\circ}\text{C}$

General procedure D:

Reaction carried out behind a safety shield.

Following a reported procedure,⁹ 2-iodobenzoic acid (1 equiv.), and sodium periodate (1.02 equiv.) were suspended in 30% (v:v) aqueous AcOH (0.3 to 0.6 M). The mixture was vigorously stirred and refluxed for 4 h. The mixture was then diluted with cold water (150 mL) and allowed to cool to room temperature protecting it from light. After 1h, the crude product was collected by filtration, washed with cold water (3 x 40 mL) and cold acetone (3 x 25 mL) and then air-dried in the dark.

1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (54)

Following general procedure **D**, 2-iodobenzoic acid (10.0 g, 40.3 mmol) and NaIO₄ (8.78 g, 41 mmol) were suspended in 60 mL of 30% aqueous AcOH. After filtration, product **54** was obtained as a white solid (2.78 g, 81%).

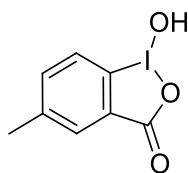
¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 – 7.92 (m, 2H, H_{Ar}), 7.84 (m, 1H, H_{Ar}), 7.70 (m, 1H, H_{Ar}).

NMR data correspond to the reported values.⁸

Dec: 234-235°C¹⁰

⁹. (a) L. Kraszkiewicz; L. Skulski, *Arkivoc*, **2003**, 120. (b) M.V. Vita, P. Caramenti, J. Waser, *J. Org. Lett.* **2015**, 17, 5832-5835.

¹⁰. J.G. Sharefkin, H. Saltzman, *Anal. Chem.*, **1963**, 35, 1428-1431.

5-Methyl-1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (54b)

Following general procedure **D**, 5-methyl-2-iodobenzoic acid (3.23 g, 12.3 mmol) and NaIO₄ (2.69 g, 12.6 mmol) were suspended in 50 mL of 30% aqueous AcOH. After filtration, product **54b** was obtained as a white solid (2.78 g, 81%).

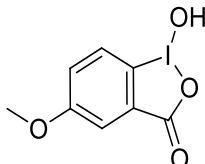
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.96 (s, 1H, **H_{Ar}**), 7.84 (s, 1H, **H_{Ar}**), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 2.47 (s, 3H, **CH₃**).

NMR data correspond to the reported values.¹¹

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.2 (**C=O**), 141.0 (**C_{Ar}**), 135.7 (**C_{Ar}**), 131.9 (**C_{Ar}**), 126.4 (**C_{Ar}**), 117.2 (**C_{Ar}**), 20.6 (**CH₃**).

1 quaternary carbon was not resolved.

Mp: 243-244°C.

5-Methoxy-1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (54c)

Following general procedure **D**, 5-chloro-2-iodobenzoic acid (2.01 g, 7.20 mmol) and NaIO₄ (1.57 g, 7.34 mmol) were suspended in 24 mL of 30% aqueous AcOH. After filtration, product **54c** was obtained as a white solid (1.64 g, 75%).

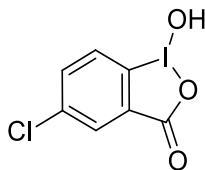
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (s, 1H, **H_{Ar}**), 7.72 – 7.61 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.59 – 7.47 (m, 1H, **H_{Ar}**), 3.88 (s, 3H, **OMe**).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.9 (**C=O**), 162.0 (**C_{Ar}**), 133.5 (**C_{Ar}**), 127.6 (**C_{Ar}**), 122.0 (**C_{Ar}**), 115.4 (**C_{Ar}**), 109.5 (**C_{Ar}**), 56.4 (**O-CH₃**).

IR v_{max} 1682 (C=O), 1583 (C=C), 1461 (C=C)

Mp: 217-219°C

¹¹. D. P. Hari, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 2190-2193.

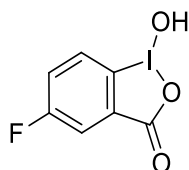
5-Chloro-1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (54d)

Following general procedure **D**, 5-chloro-2-iodobenzoic acid (2.00 g, 7.08 mmol) and NaIO₄ (1.56 g, 7.29 mmol) were suspended in 12 mL of 30% aqueous AcOH. After filtration, product **54d** was obtained as a white solid (1.70 g, 80%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H, **H_{Ar}**), 8.01 (dd, *J* = 8.6 and 2.4 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 166.8 (**C=O**), 136.4 (**C_{Ar}**), 134.5 (**C_{Ar}**), 134.1 (**C_{Ar}**), 130.8 (**C_{Ar}**), 128.6 (**C_{Ar}**), 119.2 (**C_{Ar}**)

Mp: 265-266°C

5-Fluoro-1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (54e)

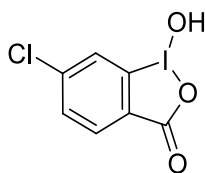
Following general procedure **D**, 5-fluoro-2-iodobenzoic acid (1.04 g, 3.91 mmol) and NaIO₄ (880 mg, 7.25 mmol) were suspended in 10 mL of 30% aqueous AcOH. After filtration, product **54e** was obtained as a white solid (985 mg, 90%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H, **H_{Ar}**), 7.86 – 7.82 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.76 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H, **H_{Ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.0 (d, *J* = 2.6 Hz, **C=O**), 164.4 (d, *J* = 248.3 Hz, **C_{Ar}-F**), 134.6 (d, *J* = 7.4 Hz, **C_{Ar}**), 128.8 (d, *J* = 8.6 Hz, **C_{Ar}**), 122.2 (d, *J* = 23.9 Hz, **C_{Ar}**), 117.9 (d, *J* = 23.6 Hz, **C_{Ar}**), 114.8 (d, *J* = 1.9 Hz, **C_{Ar}**).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -112.7

Mp: 240°C (dec)

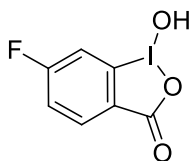
4-Chloro-1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (54f)

Following general procedure **D**, 4-chloro-2-iodobenzoic acid (2.00 g, 7.08 mmol) and NaIO₄ (1.54 g, 7.20 mmol) were suspended in 18 mL of 30% aqueous AcOH. After filtration, product **54f** was obtained as a white solid (1.74 g, 82%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H, **H_{Ar}**), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.79 – 7.75 (m, 2H, **H_{Ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.2 (**C=O**), 139.8 (**C_{Ar}**), 132.7 (**C_{Ar}**), 131.2 (**C_{Ar}**), 126.3 (**C_{Ar}**), 122.6 (**C_{Ar}**), 113.2 (**C_{Ar}**).

Mp: 213°C (dec)

4-Fluoro-1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (54g)

Following general procedure **D**, 4-fluoro-2-iodobenzoic acid (1.17 g, 4.40 mmol), NaIO₄ (960 mg, 4.49 mmol) were suspended in 13.5 mL of 30% aqueous AcOH. After filtration, product **54g** was obtained as a white solid (1.13 g, 91%).

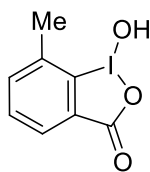
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (s, 1H, **H_{Ar}**), 8.00 (dd, *J* = 8.6 and 5.3 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.61 – 7.52 (m, 2H, **H_{Ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.3 (**C=O**), 166.6 (d, *J* = 254 Hz, **C_{Ar}-F**), 133.4 (d, *J* = 9.4 Hz, **C_{Ar}**), 128.8, 123.3 (d, *J* = 9.3 Hz, **C_{Ar}**), 118.5 (d, *J* = 22.8 Hz, **C_{Ar}**), 114.1 (d, *J* = 27.2 Hz, **C_{Ar}**)

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -105.5.

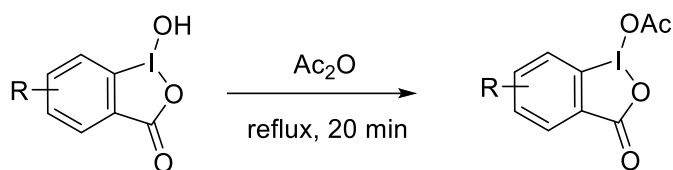
IR v_{max} 2859 (O-H), 1681 (C=O), 1633 (C=O), 1582 (C=C), 1471 (C=C)

Mp: 218-219°C.

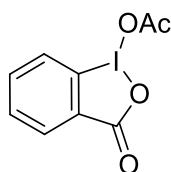
3-Methyl-1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-one (54h)

Following general procedure **D**, 3-methyl-2-iodobenzoic acid (2.00 g, 7.63 mmol), NaIO₄ (1.68 g, 7.76 mmol) were suspended in 12 mL of 30% aqueous AcOH. After filtration, product **54** was obtained as a white solid (1.05 g, 50%).

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H, **OH**), 7.91 – 7.81 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.60 – 7.53 (m, 2H, **H_{Ar}**), 2.65 (s, 3H, **CH₃**).

General procedure E:

Following a reported procedure,¹² the 1-hydroxybenziodoxolone was suspended in acetic anhydride (1 M) and refluxed until total dissolution (15-30 min). The solution was then cooled down to room temperature and left one night at -25°C. The crystals were then collected and dried overnight under high vacuum.

1-Acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (55)

Following general procedure E, 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one 54 (5.26 g, 19.9 mmol) was suspended in 21 mL of acetic anhydride. After filtration, the product was isolated as a white solid (3.48 g, 91%).

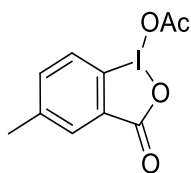
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (dd, *J* = 7.2 and 1.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 8.04 – 7.89 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.76 – 7.69 (m, 1H, **H_{Ar}**), 2.26 (s, 3H, OC(O)**CH₃**).

NMR data correspond to the reported values.³

IR v_{max} 3071 (=C-H), 1652 (C=O), 1584 (C=C), 1446 (C=C), 1258 (C-O)

Mp: 167-170°C (litt: 162-165°C)³

¹². P. Eisenberger, S. Gischig, A.Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2579-2586.

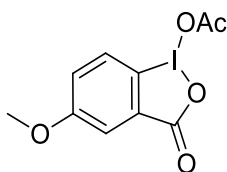
5-Methyl-1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (55b)

Following general procedure E, 5-methyl-1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **54b** (3.31 g, 11.9 mmol) was suspended in 12 mL of acetic anhydride. After filtration, the product was isolated as a white solid (3.48 g, 91%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.76–7.68 (m, 1H, **H_{Ar}**), 2.56 (s, 3H, **CH₃**), 2.26 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (**C=O**), 168.2 (**C=O**), 142.2 (**C_{Ar}**), 137.0 (**C_{Ar}**), 133.5 (**C_{Ar}**), 128.8 (**C_{Ar}**), 114.5 (**C_{Ar}**), 20.7 (Ar- **CH₃**), 20.2 (OC(O)**CH₃**).

Mp: 233-236°C

5-Methoxy-1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (55c)

Following general procedure E, 5-methoxy-1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **54c** (1.50 g, 5.14 mmol) was suspended in 7 mL of acetic anhydride. After filtration, the product was isolated as a white solid (1.20 g, 87%).

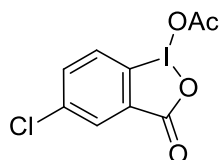
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.46 (dd, *J* = 9.1, 2.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 3.94 (s, 3H, **OMe**), 2.24 (s, 3H, OC(O)**CH₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.3 (**C=O**), 162.6 (**C=O**), 130.5 (**C_{Ar}**), 129.7 (**C_{Ar}**), 124.4 (**C_{Ar}**), 115.8 (**C_{Ar}**), 56.1 (ArO-**CH₃**), 20.2 (OC(O)**CH₃**).

2 quaternary carbons were not resolved.

IR v_{max} 3085 (=C-H), 1674 (C=O), 1652 (C=O), 1584 (C=C), 1463 (C=C)

Mp: 196-198°C.

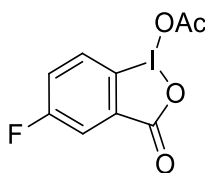
5-Chloro-1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (55d)

Following general procedure **E**, 5-chloro-1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **54d** (1.71 g, 5.73 mmol) was suspended in 7 mL of acetic anhydride. After filtration, the product was isolated as a white solid (1.58 g, 81%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.88 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 2.28 (s, 3H, OC(O)**CH₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.4 (**C=O**), 166.6 (**C=O**), 138.8 (**C_{Ar}**), 135.9 (**C_{Ar}**), 133.0 (**C_{Ar}**), 130.8 (**C_{Ar}**), 130.4 (**C_{Ar}**), 115.4 (**C_{Ar}**), 20.2 (OC(O)**CH₃**).

Mp: 198-200°C

5-Fluoro-1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (55e)

Following general procedure **E**, 5-Fluoro-1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **54e** (908 mg, 3.22 mmol) was suspended in 4 mL of acetic anhydride. After filtration, the product was isolated as a white solid (920 mg, 88%).

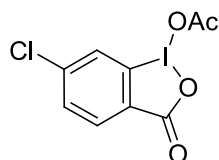
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.00 – 7.94 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.67 – 7.60 (m, 1H, **H_{Ar}**), 2.26 (s, 3H, OC(O)**CH₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.4 (**C=O**), 166.7 (d, *J* = 2.9 Hz, **C=O**), 164.9 (d, *J* = 254.6 Hz, **C_{Ar}-F**), 131.7 (d, *J* = 8.1 Hz, **C_{Ar}**), 130.9 (d, *J* = 8.2 Hz, **C_{Ar}**), 123.6 (d, *J* = 24.0 Hz, **C_{Ar}**), 119.9 (d, *J* = 24.3 Hz, **C_{Ar}**), 111.2 (d, *J* = 2.3 Hz, **C_{Ar}**), 20.2 (OC(O)**CH₃**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -108.62

IR v_{max} 3095 (=C-H), 1681 (C=O), 1633 (C=O), 1580 (C=C), 1456 (C=C)

Mp: 216-219°C.

4-Chloro-1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (55f)

Following general procedure **E**, 4-Chloro-1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **54f** (1.71 g, 5.73 mmol) was suspended in 7 mL of acetic anhydride. After filtration, the product was isolated as a beige solid (1.76 g, 90%).

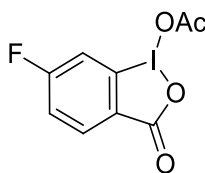
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.69 (dd, *J* = 8.2 and 1.8 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 2.28 (s, 3H, OC(O)**CH₃**).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.4 (**C=O**), 167.2 (**C=O**), 139.8 (**C_{Ar}**), 132.7 (**C_{Ar}**), 131.2 (**C_{Ar}**), 126.3 (**C_{Ar}**), 122.6 (**C_{Ar}**), 21.5 (OC(O)**CH₃**).

1 quaternary carbon was not resolved.

IR v_{max} 3069 (=C-H), 1660 (C=O), 1580 (C=C), 1448 (C=C)

Mp: 194-196°C.

4-Fluoro-1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (55g)

Following general procedure E, 4-Fluoro-1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **54g** (1.11 g, 3.94 mmol) was suspended in 5 mL of acetic anhydride. After filtration, the product was isolated as a white solid (1.16 g, 91%).

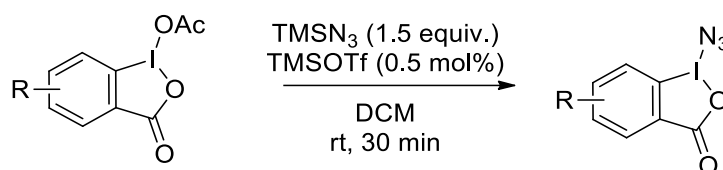
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (dd, *J* = 8.5 and 5.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.75 (dd, *J* = 7.5 and 2.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.44 – 7.40 (m, 1H, **H_{Ar}**), 2.27 (s, 3H, OC(O)**CH₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.5 (**C=O**), 168.8 (**C=O**), 166.6 (d, *J* = 83.7 Hz), 134.5 (d, *J* = 9.5 Hz, **C_{Ar}**), 125.4 (d, *J* = 2.8 Hz, **C_{Ar}**), 119.6 (d, *J* = 10.6 Hz, **C_{Ar}**), 119.4 (d, *J* = 22.7 Hz, **C_{Ar}**), 117.3 (d, *J* = 28.1 Hz, **C_{Ar}**), 20.2 (OC(O)**CH₃**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -100.1

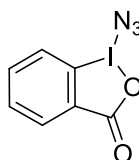
IR v_{max} 3075 (=C-H), 1694 (C=O), 1631 (C=O), 1582 (C=C), 1473 (C=C)

Mp: 203-205°C

General procedure F:

Following a reported procedure,¹³ 1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **55-55g** (1 equiv) was suspended in distilled dichloromethane (0.5 to 1 M), then TMSN₃ (1.5 equiv) was cautiously added. A catalytic amount of TMSOTf (0.5 mol%) was added to the mixture which was then stirred for 30 minutes at rt. The mixture was concentrated *in vacuum* at room temperature, filtered and washed twice with pentane to afford the attempted azidobenziodoxolone **56-56g**.

*Caution: The azidobenziodoxolone derivatives **56-56g** can be stored at room temperature in refrigerator for several months without noticeable decomposition. Shocks of the compound are not recommended. These compounds decompose with explosion upheating to 138-140 °C.*

1-Azido-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (56**)**

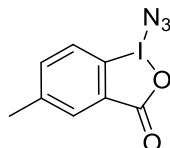
Following general procedure **F**, 1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **55** (3.00 g, 9.8 mmol) was suspended in 10 mL of dichloromethane before the careful dropwise addition of TMSN₃ (2.0 mL, 14.7 mmol) and TMSOTf (9 µL, 50 µmol). After filtration **56** was isolated as a yellow solid (2.33 g, 82%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (ddd, *J* = 7.5, 1.5, 0.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.98 – 7.83 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.72 – 7.65 (m, 1H, **H_{Ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1 (**C=O**), 136.1 (**C_{Ar}**), 133.4 (**C_{Ar}**), 131.8 (**C_{Ar}**), 129.5 (**C_{Ar}**), 126.4 (**C_{Ar}**), 117.7 (**C_{Ar}**).

IR v_{max} 2042 (N₃), 1643 (C=O), 1587 (C=C).

¹³. S. Akai, T. Okuno ; M. Egi, T. Tohma, Y. Kita, *Heterocycles*, **1996**, 42, 47-51.

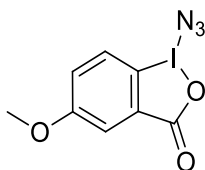
5-Methyl-1-azido-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (56b)

Following general procedure **F**, 5-methyl-1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **55b** (1.01 g, 3.12 mmol) was suspended in 7 mL of dichloromethane; TMSN₃ (620 μL, 4.69 mmol) and TMSOTf (3 μL, 17 μmol) were carefully added dropwise. After filtration **56b** was isolated as a yellow solid (420 mg, 47%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃:CD₃CN; 10:1) δ 8.09 – 8.05 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.90 – 7.76 (m, 2H, **H_{Ar}**), 2.57 (s, 3H, **CH₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃:CD₃CN; 10:1) δ 167.3 (**C=O**), 142.3 (**C_{Ar}**), 136.7 (**C_{Ar}**), 133.2 (**C_{Ar}**), 129.1 (**C_{Ar}**), 126.0 (**C_{Ar}**), 113.8 (**C_{Ar}**), 20.2.

IR v_{max} 2061(N₃), 1644 (C=O), 1580 (C=C)

5-Methoxy-1-azido-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (56c)

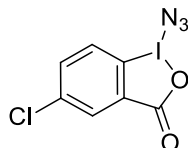
Following general procedure **F**, 5-methoxy-1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **55c** (1.10 g, 3.27 mmol) was suspended in 14 mL of dichloromethane; TMSN₃ (650 μL, 4.7 mmol) and TMSOTf (3 μL, 17 μmol) were carefully added dropwise. After filtration **56c** was isolated as a yellow solid (365 mg, 35%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃:CD₃CN; 10:1) δ 7.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.72 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.46 (dd, *J* = 9.1, 2.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 3.90 (s, 3H, **OCH₃**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃:CD₃CN; 10:1) δ 162.8 (**C=O**), 130.9 (**C_{Ar}**), 128.9 (**C_{Ar}**), 126.9 (**C_{Ar}**), 123.7 (**C_{Ar}**), 116.2 (**C_{Ar}**), 56.0.

1 quaternary carbon was not resolved.

IR v_{max} 2059 (N₃), 1634 (C=O), 1584 (C=C)

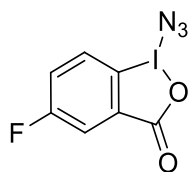
5-Chloro-1-azido-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (56d)

Following general procedure **F**, 5-chloro-1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **55d** (1.00 g, 2.94 mmol) was suspended in 7 mL of dichloromethane; TMSN₃ (580 μ L, 4.41 mmol) and TMSOTf (3 μ L, 17 μ mol) were carefully added dropwise. After filtration **56d** was isolated as a yellow solid (670 mg, 70%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 8.04 – 7.82 (m, 2H, **H_{Ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9 (**C=O**), 139.4 (**C_{Ar}**), 136.0 (**C_{Ar}**), 133.3 (**C_{Ar}**), 130.2 (**C_{Ar}**), 127.4 (**C_{Ar}**).
1 quaternary carbon was not resolved.

IR v_{max} 2059 (N₃), 1636 (C=O), 1580 (C=C)

5-Fluoro-1-azido-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (56e)

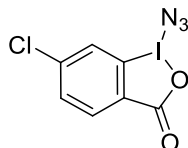
Following general procedure **F**, 5-fluoro-1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **55e** (900 mg, 2.78 mmol) was suspended in 12 mL of dichloromethane, TMSN₃ (550 μ L, 4.17 mmol) and TMSOTf (3 μ L, 17 μ mol) were carefully added dropwise. After filtration **56e** was isolated as a white solid (805 mg, 94%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃:CD₃CN; 10:1) δ 7.96 – 7.84 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.67 – 7.60 (m, 1H, **H_{Ar}**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃:CD₃CN; 10:1) δ -109.2

IR v_{max} 2043 (N₃), 1633 (C=O), 1452 (C=C)

NB: This product is poorly soluble in both chloroform or DMSO which precludes ¹³C NMR spectra.

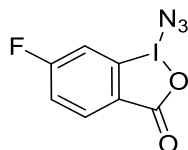
4-Chloro-1-azido-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (56f)

Following general procedure **F**, 4-chloro-1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **55f** (710 mg, 2.09 mmol) was suspended in 6 mL of dichloromethane; TMSN_3 (410 μL , 5.3 mmol) and TMSOTf (2 μL , 11 μmol) were carefully added dropwise. After filtration **56f** was isolated as a yellow solid (502 mg, 74%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.74 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.29 – 7.24 (m, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.1 (C_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 118.4 (C_{Ar}).
1 quaternary carbon ($\text{C}=\text{O}$) was not resolved.

IR ν_{max} 2046 (N_3), 1632 ($\text{C}=\text{O}$), 1580 ($\text{C}=\text{C}$)

4-Fluoro-1-azido-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (56g)

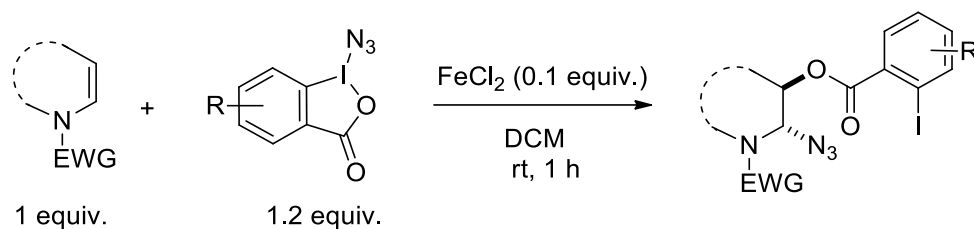
Following general procedure **F**, 4-fluoro-1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **55g** (1.00 g, 3.12 mmol) was suspended in 5 mL of dichloromethane; TMSN_3 (610 μL , 4.63 mmol) and TMSOTf (3 μL , 17 μmol) were carefully added dropwise. After filtration **56g** was isolated as a yellow solid (584 mg, 62%).

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (dd, J = 8.5 and 5.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.85 (dd, J = 8.0, and 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.67 – 7.63 (m, 1H, H_{Ar}).

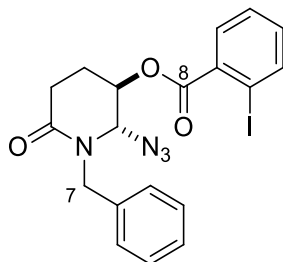
^{19}F NMR (235 MHz, DMSO-d_6) δ -103.13 (dt, J = 8.1, 5.2 Hz).

IR ν_{max} 2055 (N_3), 1644 ($\text{C}=\text{O}$), 1580 ($\text{C}=\text{C}$)

NB: This product is poorly soluble in both chloroform or DMSO which precludes ^{13}C NMR spectra

General procedure G:

In a flame-dried, argon-filled tube were successively placed the starting enamide (1.0 equiv), FeCl_2 (0.10 equiv), distilled dichloromethane and the azidobenziodoxolone reagent (1.2 equiv). After completion of the reaction, the solvents were evaporated and the residue was purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent. The newly formed azido derivative was isolated as only one *trans* diastereoisomer.

2-Azido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 2-iodobenzoate (*trans*) (57**)**

Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **29** (50 mg, 0.27 mmol), FeCl_2 (3.4 mg, 0.027 mmol), dichloromethane (2 mL) and the azidobenziodoxolone **56** (94mg, 0.32 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 85/15 to 80/20) to afford **57** isolated as a white solid (90 mg, 70%) and **58** as a side product.

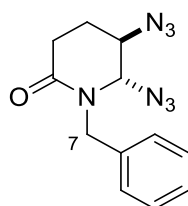
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (dd, $J = 7.9$ and 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 (dd, $J = 7.8$ and 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 – 7.41 (m, 1H, H_{Ar}), 7.31 – 7.14 (m, 6H, H_{Ar}), 5.53 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H_7), 5.34 – 5.30 (m, 1H, H_3), 5.00 (dd, $J = 2.7$ and 1.6 Hz, 1H, H_2), 4.04 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{7'}$), 2.91 – 2.76 (m, 1H, H_5), 2.72 – 2.60 (m, 1H, $\text{H}_{5'}$), 2.46 – 2.33 (m, 1H, H_4), 2.29 – 2.16 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.8 (C_6), 164.9 (C_8), 141.7 (CH_{Ar}), 135.7 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 133.4 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 133.3 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.96 (CH_{Ar}), 127.94 (CH_{Ar}), 94.3 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 73.1 (C_2), 69.2 (C_3), 48.0 (C_7), 27.3 (C_5), 21.0 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{IN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 477.041815 found: 477.041669

IR: ν (cm^{-1}): 2112 (N_3), 1737 ($\text{C}=\text{O}$), 1647 ($\text{C}=\text{O}$)

5,6-diazido-1-benzylpiperidin-2-one (58)

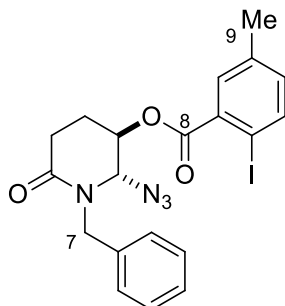


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.49 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H_7), 4.65 (dd, $J = 3.5, 1.5$ Hz, 1H, H_2), 4.04 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{7'}$), 3.92 (dt, $J = 4.9, 3.1$ Hz, 1H, H_3), 2.76 – 2.62 (m, 1H, H_5), 2.60 – 2.47 (m, 1H, $\text{H}_{5'}$), 2.32 – 2.19 (m, 1H, H_4), 2.05 – 1.92 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.5 (C_6), 135.3 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 74.1 (C_2), 58.3 (C_3), 47.7 (C_7), 27.4 (C_5), 21.3 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 272.125435 found: 272.125465

IR: ν (cm^{-1}): 2094 (N_3), 1650 ($\text{C}=\text{O}$)

2-Azido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 2-iodo-5-methylbenzoate (trans) (57b)

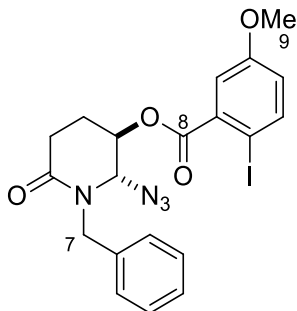
Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **29** (200 mg, 1.07 mmol), FeCl₂ (14 mg, 0.11 mmol) and the azidobenziodoxolone **56b** (388 mg, 1.28 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 85/15 to 80/20) to afford **57b** as a colorless oil (280 mg, 57%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.41 – 7.12 (m, 6H, **H_{Ar}**), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 5.49 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H₇**), 5.30 – 5.27 (m, 1H, **H₃**), 5.03 – 4.93 (m, 1H, **H₂**), 4.03 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H_{7'}**), 2.90 – 2.76 (m, 1H, **H₅**), 2.70 – 2.60 (m, 1H, **H_{5'}**), 2.44 – 2.29 (m, 1H, **H₄**), 2.34 (s, 3H, **H₉**), 2.26 – 2.17 (m, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.8 (**C₆**), 165.3 (**C₈**), 141.3 (**CH_{Ar}**), 138.1 (**C^{IV}_{Ar}**), 135.7 (**C^{IV}_{Ar}**), 134.3 (**CH_{Ar}**), 133.5 (**C^{IV}_{Ar}**), 131.9 (**CH_{Ar}**), 128.8 (**CH_{Ar}**), 128.3 (**CH_{Ar}**), 127.8 (**CH_{Ar}**), 90.0 (**C^{IV}_{Ar}**), 73.2 (**C₂**), 69.3 (**C₃**), 48.0 (**C₇**), 27.3 (**C₅**), 21.0 (**C₄**), 20.8 (**C₉**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉IN₄O₃ [M+H]⁺: 491.057465 found: 491.056619

IR: ν (cm⁻¹): 2102 (N₃), 1716 (C=O), 1646 (C=O), 1244 (C-O)

2-Azido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 2-iodo-5-methoxybenzoate (trans) (57c)

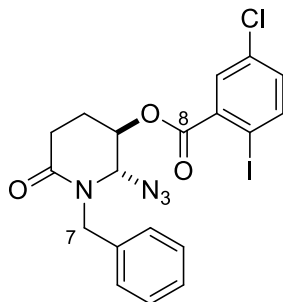
Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **29** (151 mg, 0.80 mmol), FeCl₂ (11 mg, 0.08 mmol) and the azidobenziiodoxolone **56c** (308 mg, 0.96 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 85/15 to 80/20) to afford **57c** as a colorless oil (200 mg, 49%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.40 – 7.14 (m, 6H, **H_{Ar}**), 6.79 (dd, *J* = 8.7 and 3.1 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 5.48 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H₇**), 5.31 – 5.27 (m, 1H, **H₃**), 4.99 – 4.95 (m, 1H, **H₂**), 4.04 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H_{7'}**), 3.81 (s, 3H, **H₉**), 2.82 (m, 1H, **H₅**), 2.65 (dd, *J* = 18.2 and 7.0 Hz, 1H, **H_{5'}**), 2.43 – 2.32 (m, 1H, **H₄**), 2.27 – 2.17 (m, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.8 (**C₆**), 164.9 (**C₈**), 159.5 (**C^{IV}_{Ar}**), 142.2 (**CH_{Ar}**), 135.6 (**C^{IV}_{Ar}**), 134.4 (**CH_{Ar}**), 128.8 (**CH_{Ar}**), 128.3 (**C^{IV}_{Ar}**), 127.9 (**CH_{Ar}**), 119.4 (**CH_{Ar}**), 117.4 (**CH_{Ar}**), 82.3 (**C^{IV}_{Ar}**), 73.1 (**C₂**), 69.4 (**C₃**), 55.6 (**C₉**), 47.9 (**C₇**), 27.3 (**C₅**), 21.0 (**C₄**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₀IN₄O₄ [M+H]⁺: 507.052380 found: 507.051850.

IR: ν (cm⁻¹): 2100 (N₃), 1724 (C=O), 1645 (C=O), 1249 (C-O)

2-Azido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 5-chloro-2-iodobenzoate (trans) (57d**)**

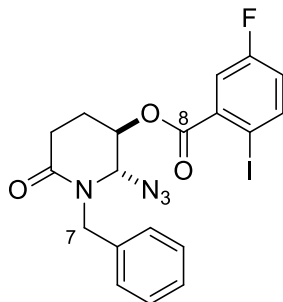
Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **29** (250 mg, 1.34 mmol), FeCl₂ (17.5 mg, 0.14 mmol) and the azidobenziodoxolone **56d** (489 mg, 1.61 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 85/15 to 80/20) to afford **57d** as a colorless oil (465 mg, 68%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.23 (s br, 5H, **H_{Ar}**), 7.18 (dd, *J* = 8.4 and 2.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 5.56 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H₇**), 5.29 – 5.25 (m, 1H, **H₃**), 4.95 (m, 1H, **H₂**), 3.96 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H_{7'}**), 2.85 – 2.73 (m, 1H, **H₅**), 2.69 – 2.59 (m, 1H, **H_{5'}**), 2.42 – 2.32 (m, 1H, **H₄**), 2.25 – 2.16 (m, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.6 (**C₆**), 164.0 (**C₈**), 142.6 (**C_{Ar}**), 135.5 (**C_{Ar}**), 135.0 (**C_{Ar}**), 134.6 (**C_{Ar}**), 133.3 (**C_{Ar}**), 131.1 (**C_{Ar}**), 128.9 (**C_{Ar}**), 128.3 (**C_{Ar}**), 128.0 (**C_{Ar}**), 91.2 (**C^{IV}_{Ar}**), 72.8 (**C₂**), 69.6 (**C₃**), 47.8 (**C₇**), 27.1 (**C₅**), 20.9 (**C₄**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₁₆ClIN₄O₃ [**M+H**]⁺: 511.002843 found: 511.002899

IR: ν (cm⁻¹): 2102 (N₃), 1716 (C=O), 1645 (C=O), 1245 (C-O)

2-Azido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 5-fluoro-2-iodobenzoate (trans) (57e)

Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **29** (102 mg, 0.55 mmol), FeCl₂ (8 mg, 0.06 mmol) and the azidobenziiodoxolone **56e** (205 mg, 0.67 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 90/10 to 85/15) to afford **57e** as a colorless oil (150 mg, 56%).

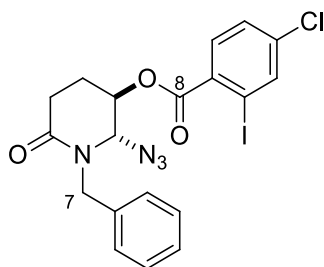
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.25 – 7.17 (m, 6H, **H_{Ar}**), 7.01 – 6.91 (m, 1H, **H_{Ar}**), 5.56 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H₇**), 5.29 – 5.26 (m, 1H, **H₃**), 4.98 – 4.94 (m, 1H, **H₂**), 3.97 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H_{7'}**), 2.83 – 2.60 (m, 2H, **H₅**), 2.44 – 2.33 (m, 1H, **H₄**), 2.26 – 2.16 (m, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.6 (**C₆**), 163.7 (d, *J* = 36.0 Hz, **C₈**), 162.4 (d, *J* = 288.8 Hz, **C-F_{Ar}**), 143.0 (d, *J* = 7.2 Hz, **CH_{Ar}**), 135.6 (**C^{IV}_{Ar}**), 135.0 (d, *J* = 7.0 Hz, **C^{IV}_{Ar}**), 128.9 (**CH_{Ar}**), 128.4 (**CH_{Ar}**), 128.1 (**CH_{Ar}**), 121.0 (d, *J* = 21.4 Hz, **CH_{Ar}**), 118.6 (d, *J* = 24.2 Hz, **CH_{Ar}**), 87.6 (**C^{IV}_{Ar}**), 72.9 (**C₂**), 69.6 (**C₃**), 47.9 (**C₇**), 27.2 (**C₅**), 20.9 (**C₄**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -112.56.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₁₆FIN₄O₃ [**M+H**]⁺: 495.032393 found: 495.032106

IR: ν (cm⁻¹): 2093 (N₃), 1720 (C=O), 1657 (C=O), 1463 (C=C), 1240 (C-O)

2-Azido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 4-chloro-2-iodobenzoate (trans) (57f**)**

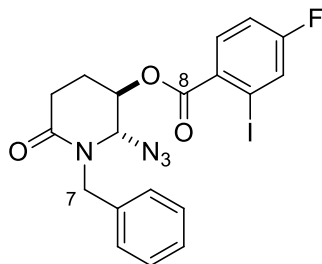
Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **29** (100 mg, 0.53 mmol), FeCl₂ (7 mg, 0.06 mmol) and the azidobenziodoxolone **56f** (207 mg, 0.64 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 85/15) to afford **57f** as a colorless oil (153mg, 56%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.26 – 7.16 (m, 5H, **H_{Ar}**), 5.52 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H₇**), 5.29 – 5.25 (m, 1H, **H₃**), 5.00 – 4.92 (m, 1H, **H₂**), 3.98 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H_{7'}**), 2.84 – 2.60 (m, 2H, **H₅**), 2.43 – 2.32 (m, 1H, **H₄**), 2.26 – 2.14 (m, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.6 (**C₆**), 164.0 (**C₈**), 141.2 (**C_{Ar}**), 139.0 (**C_{Ar}**), 135.7 (**C_{Ar}**), 132.0 (**C_{Ar}**), 128.8 (**C_{Ar}**), 128.5 (**C_{Ar}**), 128.2 (**C_{Ar}**), 128.0 (**C_{Ar}**), 94.7 (**C^{IV}_{Ar}**), 73.0 (**C₂**), 69.4 (**C₃**), 48.0 (**C₇**), 27.3 (**C₅**), 20.9 (**C₄**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₁₆ClIN₄O₃ [**M+H**]⁺: 511.002843 found: 511.003260

IR: ν (cm⁻¹): 2104 (N₃), 1727 (C=O), 1646 (C=O), 1573 (C=C), 1235 (C-O)

2-Azido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 4-fluoro-2-iodobenzoate (trans) (57g**)**

Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **29** (200 mg, 1.07 mmol), FeCl₂ (14 mg, 0.11 mmol) and the azidobenziodoxolone **56g** (388 mg, 1.28 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 90/10 to 85/15) to afford **57g** as a colorless oil (158 mg, 60%).

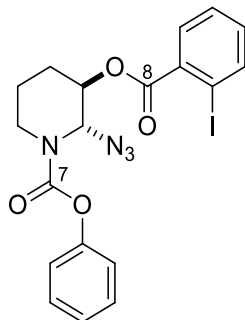
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (dd, *J* = 8.1 and 2.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.59 (dd, *J* = 8.8 and 5.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.32 – 7.16 (m, 5H, **H_{Ar}**), 7.12 – 7.08 (m, 1H, **H_{Ar}**), 5.54 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H₇**), 5.29 (q, *J* = 2.8 Hz, 1H, **H₃**), 4.99 (dd, *J* = 2.8 and 1.6 Hz, 2H, **H₂**), 4.00 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H_{7'}**), 2.86 – 2.60 (m, 2H, **H₅**), 2.46 – 2.33 (m, 1H, **H₄**), 2.25 – 2.14 (m, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (**C₆**), 163.8 (t, *J* = 129.9 Hz, **C_{Ar-F}**), 135.7 (**C_{Ar}**), 133.1 (d, *J* = 9.2 Hz, **C_{Ar}**), 129.2 (**C_{Ar}**), 128.9 (**C_{Ar}**), 128.8 (**C_{Ar}**), 128.5 (**C_{Ar}**), 128.0 (**C_{Ar}**), 115.3 (d, *J* = 21.3 Hz, **C_{Ar}**), 95.0 (d, *J* = 8.5 Hz, **C_{Ar}**), 73.0 (**C₂**), 69.3 (**C₃**), 48.0 (**C₇**), 27.2 (**C₅**), 20.9 (**C₄**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -104.78

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₁₆FIN₄O₃ [M+H]⁺: 495.032393 found: 495.032692.

IR: ν (cm⁻¹): 2093 (N₃), 1720 (C=O), 1656 (C=O), 1463 (C=C), 1240 (C-O)

Phenyl-2-azido-3-((2-iodobenzoyl)oxy)piperidine-1-carboxylate (trans) (60)

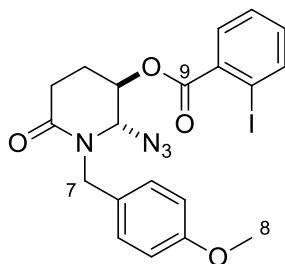
Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **33** (80 mg, 0.39 mmol), FeCl₂ (5 mg, 0.04 mmol) and the azidobenziodoxolone **56** (135 mg, 0.42 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 80/20) to afford the product **60** as a colorless oil (42%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.47 – 7.29 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.25 – 6.99 (m, 5H, **H_{Ar}**), 6.31 – 6.13 (m, 1H, **H₂**), 5.20 – 5.05 (m, 1H, **H₃**), 4.33 – 4.08 (m, 1H, **H₆**), 3.39 – 3.09 (m, 1H, **H_{6'}**), 2.16 – 1.85 (m, 3H, **H₄**, **H₅**), 1.73 – 1.60 (m, 1H, **H_{5'}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.6 (**C₈**), 150.7 (**C₇**), 141.6 (**C_{Ar}**), 133.2 (**C_{Ar}**), 133.1 (**C_{Ar}**), 131.3 (**C_{Ar}**), 129.5 (**C_{Ar}**), 129.4 (**C_{Ar}**), 128.1 (**C_{Ar}**), 125.8 (**C_{Ar}**), 121.5 (**C_{Ar}**), 93.9 (**C^{IV}_{Ar}**), 70.0 (**C₂**), 69.3 (**C₃**), 39.4 (**C₆**), 22.9 (**C₄**), 19.1 (**C₅**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₁₈IN₄O₄ [M+H]⁺: 493.036729 found: 493.037863

IR: ν (cm⁻¹): 2105 (N₃), 1727 (C=O), 1667 (C=O), 1243 (C-O)

2-Azido-1-(4-methoxybenzyl)-6-oxopiperidin-3-yl 2-iodobenzoate (trans) (61)

Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **36** (86 mg, 0.40 mmol), FeCl₂ (5 mg, 0.04 mmol) and the azidobenziodoxolone **56** (132 mg, 0.46 mmol).

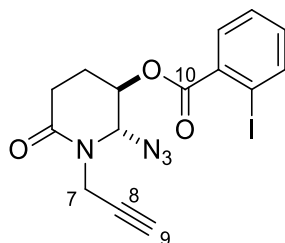
Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 80/20) to afford **61** as a colorless oil (74 mg, 37%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (dd, *J* = 8.0 and 1.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.50 (dd, *J* = 7.8 and 1.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.39 – 7.35 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.20 – 7.13 (m, 3H, **H_{Ar}**), 6.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 5.46 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H₇**), 5.32 – 5.23 (m, 1H, **H₃**), 5.02 – 4.94 (m, 1H, **H₂**), 3.91 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H_{7'}**), 3.72 (s, 3H, **H₈**), 2.83 – 2.71 (m, 1H, **H₅**), 2.67 – 2.59 (m, 1H, **H_{5'}**), 2.41 – 2.30 (m, 1H, **H₄**), 2.22 – 2.13 (m, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (**C₆**), 164.9 (**C₈**), 159.3 (**C^{IV}_{Ar}**), 141.6 (**C_{Ar}**), 133.3 (**C_{Ar}**), 133.3 (**C_{Ar}**), 131.3 (**C_{Ar}**), 129.8 (**C_{Ar}**), 127.9 (**C_{Ar}**), 127.6 (**C_{Ar}**), 114.2 (**C_{Ar}**), 94.3 (**C^{IV}_{Ar}**), 72.8 (**C₂**), 69.2 (**C₃**), 55.2 (**C₈**), 47.5 (**C₇**), 27.3 (**C₅**), 20.9 (**C₄**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉IN₄O₄ [**M**+H]⁺: 507.052380 found: 507.052558

IR: ν (cm⁻¹): 2100 (N₃), 1725 (C=O), 1648 (C=O), 1248 (C-O)

2-Azido-6-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)piperidin-3-yl 2-iodobenzoate (trans) (62**)**

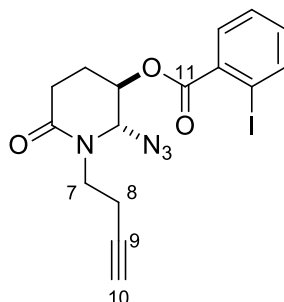
Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **14** (101 mg, 0.75 mmol), FeCl₂ (10 mg, 0.08 mmol) and the azidobenziodoxolone **56** (258 mg, 0.89 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 85/15) to afford **62** as a colorless oil (156 mg, 50%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, *J* = 7.9 and 1.0 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.78 (dd, *J* = 7.8 and 1.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.42 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.22 – 7.18 (m, 1H, **H_{Ar}**), 5.51 – 5.45 (m, 1H, **H₃**), 5.43 – 5.36 (m, 1H, **H₂**), 4.83 (dd, *J* = 17.7 and 2.6 Hz, 1H, **H₇**), 3.97 (dd, *J* = 17.7 and 2.5 Hz, 1H, **H_{7'}**), 2.74 (m, 1H, **H₅**), 2.58 (m, 1H, **H_{5'}**), 2.44 – 2.28 (m, 1H, **H₄**), 2.28 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H₉**), 2.24 – 2.12 (m, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.3 (**C₆**), 165.4 (**C₁₀**), 141.6 (**C_{Ar}**), 133.9 (**C_{Ar}**), 133.3 (**C_{Ar}**), 131.4 (**C_{Ar}**), 128.1 (**C_{Ar}**), 94.1 (**C^{IV}_{Ar}**), 73.8 (**C₈** or **C₉**), 73.4 (**C₈** or **C₉**), 69.4 (**C₃**), 34.5 (**C₇**), 27.3 (**C₅**), 21.0 (**C₄**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₃IN₄O₃ [M+H]⁺: 425.010515 found: 425.010800

IR: ν (cm⁻¹): 2102 (N₃), 1716 (C=O), 1646 (C=O), 1244 (C-O)

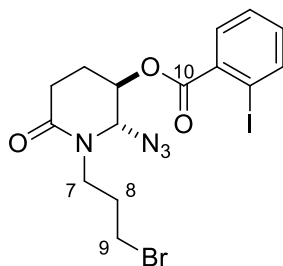
2-Azido-1-(but-3-yn-1-yl)-6-oxopiperidin-3-yl 2-iodobenzoate (trans) (63**)**

Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **15** (103 mg, 0.69 mmol), FeCl_2 (8.5 mg, 0.07 mmol) and the azidobenziodoxolone **56** (235 mg, 0.81 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 85/15) to afford **63** as a colorless oil (131 mg, 43%).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (dd, $J = 7.9$ and 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.85 (dd, $J = 7.8$ and 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (m, 1H, H_{Ar}), 7.23 – 7.16 (m, 1H, H_{Ar}), 5.45 (dd, $J = 2.8$ and 1.6 Hz, 1H, H_3), 5.37 – 5.30 (m, 1H, H_2), 4.10 – 4.00 (m, 1H, H_7), 3.27 – 3.14 (m, 1H, $\text{H}_{7'}$), 2.82 2.28 (m, 5H, $\text{H}_4 + \text{H}_5 + \text{H}_8$), 2.25 – 2.11 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$), 1.82 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_{10}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.9 (C_6), 165.1 (C_{11}), 141.8 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 94.3 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 81.4 (C_9), 75.5 (C_2), 70.5 (C_{10}), 69.3 (C_3), 45.2 (C_7), 27.4 (C_5), 21.0 (C_4), 17.8 (C_8).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{IN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439.026165 found: 439.025843

2-Azido-1-(3-bromopropyl)-6-oxopiperidin-3-yl 2-iodobenzoate (trans) (64**)**

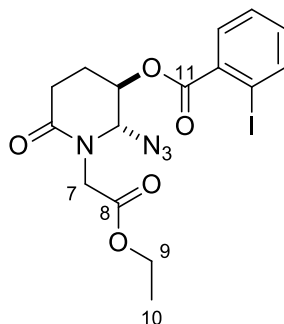
Prepared following the general procedure **G**, using the starting enamide **17** (194 mg, 0.89 mmol), FeCl₂ (11.5 mg, 0.09 mmol) and the azidobenziodoxolone **56** (308 mg, 1.07 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 80/20) to afford **64** as a colorless oil (348 mg, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, *J* = 8.9 and 0.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.75 (dd, *J* = 9.5 and 1.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.46 – 7.42 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.24 – 7.17 (m, 1H, **H_{Ar}**), 5.37 – 5.32 (m, 1H, **H₃**), 5.22 – 5.16 (m, 1H, **H₂**), 3.92 – 3.83 (m, 1H, **H₇**), 3.45 – 3.29 (m, 3H, **H_{7'}** + **H₉**), 2.79 – 2.66 (m, 1H, **H₅**), 2.61 – 2.50 (m, 1H, **H_{5'}**), 2.42 – 2.30 (m, 1H, **H₈**), 2.29 – 2.08 (m, 3H, **H₄** + **H_{8'}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.1 (**C₆**), 165.5 (**C₁₀**), 141.6 (**C_{Ar}**), 134.0 (**C_{Ar}**), 133.4 (**C_{Ar}**), 131.2 (**C_{Ar}**), 128.2 (**C_{Ar}**), 94.0 (**C^{IV}_{Ar}**), 75.5 (**C₂**), 69.6 (**C₃**), 45.7 (**C₇**), 30.64 (**C₈** or **C₉**), 30.59 (**C₈** or **C₉**), 27.4 (**C₅**), 21.0 (**C₄**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₆BrIN₄O₃ [**M**+H]⁺: 506.952327 found: 506.952159

IR: ν (cm⁻¹): 2103 (N₃), 1729 (C=O), 1666 (C=O), 1571 (C=C), 1242 (C-O)

2-Azido-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-6-oxopiperidin-3-yl 2-iodobenzoate (trans) (65**)**

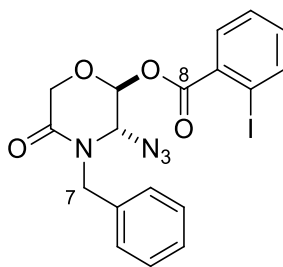
Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **18** (200 mg, 1.09 mmol), FeCl₂ (14 mg, 0.11 mmol) and the azidobenziodoxolone **56** (379 mg, 1.31 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 85/15) to afford **65** as a white solid (245 mg, 51%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, *J* = 7.9 and 0.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.92 (dd, *J* = 7.8 and 1.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.45 – 7.41 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.19 (dt, *J* = 7.8 and 1.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 5.38 – 5.34 (m, 1H, **H₂**), 5.20 (dd, *J* = 3.0 and 1.3 Hz, 1H, **H₃**), 4.60 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, **H₇**), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₉**), 3.83 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, **H_{7'}**), 2.78 (m, 1H, **H₅**), 2.64 – 2.56 (m, 1H, **H_{5'}**), 2.38 (m, 1H, **H₄**), 2.23 (m, 1H, **H_{4'}**), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₀**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.9 (**C₆** or **C₈**), 168.1 (**C₆** or **C₈**), 165.3 (**C₁₁**), 141.4 (**C^{IV}_{Ar}**), 133.6 (**CH_{Ar}**), 133.2 (**CH_{Ar}**), 131.7 (**CH_{Ar}**), 128.1 (**CH_{Ar}**), 94.2 (**C^V_{Ar}**), 75.2 (**C₂**), 69.4 (**C₃**), 61.4 (**C₉**), 46.6 (**C₇**), 27.1 (**C₅**), 21.2 (**C₄**), 14.0 (**C₁₀**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₁₇IN₄NaO₅ [**M**+Na]⁺: 495.013588 found: 495.013830

IR: ν (cm⁻¹): 2104 (N₃), 1729 (C=O), 1667 (C=O), 1570 (C=C) 1242 (C-O)

3-Azido-4-benzyl-5-oxomorpholin-2-yl 2-iodobenzoate (trans) (66**)**

Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **23** (900 mg, 4.76 mmol), FeCl₂ (61 mg, 0.48 mmol) and the azidobenziodoxolone **56** (1.65 g, 5.71 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 90/10 to 85/15) to afford **66** as a colorless oil (1.49 g, 66%).

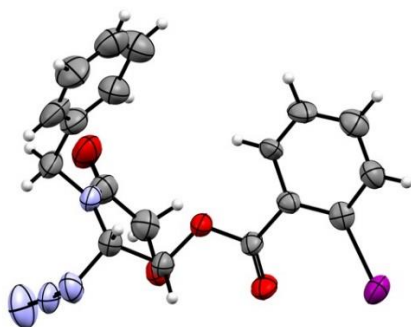
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 (dd, *J* = 7.8 and 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.28 – 7.19 (m, 4H, H_{Ar}), 6.37 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, H₂ or H₃), 5.47 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H₇), 4.61 – 4.44 (m, 3H, H₅ + H₂ or H₃), 4.13 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H_{7'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (C=O), 163.5 (C=O), 141.9 (CH_{Ar}), 134.8 (C^{IV}_{Ar}), 133.7 (CH_{Ar}), 132.6 (C^{IV}_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 94.5 (C^{IV}_{Ar}), 90.9 (C₂ or C₃), 70.0 (C₂ or C₃), 63.0 (C₅), 47.4 (C₇).

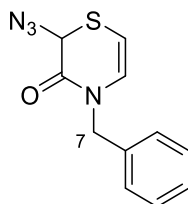
HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₁₅IN₄O₄ [M+H]⁺: 479.021079 found: 479.021118

IR: ν (cm⁻¹): 2104 (N₃), 1729 (C=O), 1667 (C=O), 1242 (C-O)

Identification code	66	
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₅ I N ₄ O ₄	
Formula weight	478.24	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54187 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	F d d 2	
Unit cell dimensions	a = 46.342(9) Å	α = 90°.
	b = 47.608(3) Å	β = 90°.
	c = 7.0065(10) Å	γ = 90°.
Volume	15458(4) Å ³	
Z	32	
Density (calculated)	1.644 Mg/m ³	
Absorption coefficient	13.298 mm ⁻¹	
F(000)	7552	
Crystal size	0.58 x 0.06 x 0.02 mm ³	
θ range for data collection	2.661 to 68.156°.	
Index ranges	-55 ≤ h ≤ 53, -54 ≤ k ≤ 50, -7 ≤ l ≤ 7	
Reflections collected	17252	
Independent reflections	5905 [R(int) = 0.0886]	
Completeness to θ _{full}	94.2 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.000 and 0.538	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5899 / 409 / 487	
Goodness-of-fit on F ²	0.755	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0448, wR2 = 0.0727	
R indices (all data)	R1 = 0.1574, wR2 = 0.0937	
Absolute structure parameter	0.014(10)	
Largest diff. peak and hole	0.527 and -0.454 e.Å ⁻³	



The CIF for the crystal structure of **66** has been deposited with the CCDC and has been given the deposition number CCDC 1574671.

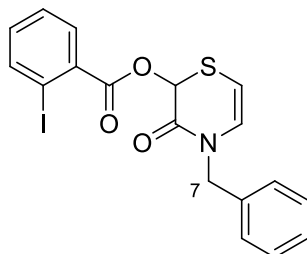
2-azido-4-benzyl-2H-1,4-thiazin-3(4H)-one (67)

Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **25** (101 mg, 0.492 mmol), FeCl₂ (6.5 mg, 0.051 mmol) and the azidobenziodoxolone **56** (170 mg, 0.588 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 90/10 to 80/20) to afford **67** as a yellow oil (43 mg, 35%) and **68** as a colorless oil (44 mg, 12%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 6.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₂), 5.55 (dd, *J* = 7.4, 2.2 Hz, 1H, H₃), 5.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₅), 4.84 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H, H₇).

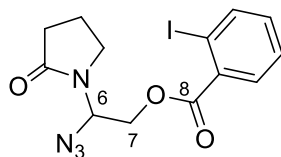
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.4 (C₆), 135.8 (C^{IV}_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.0 (C₂), 127.5 (CH_{Ar}), 96.6 (C₃), 60.0, (C₅) 50.7 (C₇).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₁H₁₀N₄NaO₅ [M+Na]⁺: 269.046753 found: 269.046876

4-benzyl-3-oxo-1,4-thiazin-2-yl 2-iodobenzoate (68)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.03 – 7.98 (m, 1H, H_{Ar}), 7.74 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 – 7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 7.22 – 7.14 (m, 1H, H_{Ar}), 6.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₂), 6.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₃), 5.59 (dd, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 1H, H₅), 5.01 – 4.82 (m, 2H, H₇).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₁₄INNaO₃S [M+Na]⁺: 473.963133 found: 473.962886

2-Azido-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl 2-iodobenzoate (69)

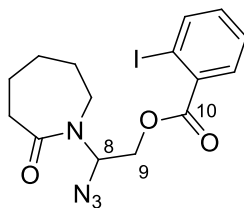
Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **37** (110 μ L, 1.03 mmol), FeCl_2 (13 mg, 0.10 mmol) and the azidobenziodoxolone **56** (347 mg, 1.20 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 85/15) to afford the product **69** as a white solid (263 mg, 64%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.78 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.44 – 7.40 (m, 1H, H_{Ar}), 7.20 – 7.16 (m, 1H, H_{Ar}), 6.07 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_3), 4.48 – 4.36 (m, 2H, H_2), 3.60 – 3.45 (m, 2H, H_2), 2.54 – 2.37 (m, 2H, H_4), 2.17 – 2.06 (m, 2H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.8 (C_5), 165.5 (C_8), 141.5 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 94.4 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 65.9 (C_6), 62.6 (C_7), 42.4 (C_2), 30.8 (C_4), 18.2 (C_3).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{IN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 401.010515, found: 401.010533

IR: ν (cm^{-1}): 2093 (N_3), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1656 ($\text{C}=\text{O}$), 1240 ($\text{C}-\text{O}$)

2-Azido-2-(2-oxoazepan-1-yl)-ethyl 2-iodobenzoate (70)

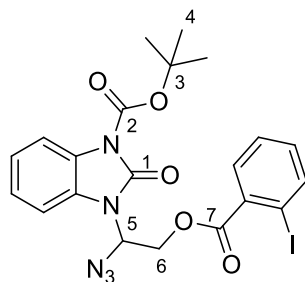
Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **38** (139 mg, 1.00 mmol), FeCl₂ (13 mg, 0.10 mmol) and the azidobenziodoxolone **56** (347 mg, 1.20 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 80/20) to afford the product **70** as a white solid (291 mg, 68%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.80 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.44 – 7.40 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.19 – 7.15 (m, 1H, **H_{Ar}**), 6.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H₈**), 4.42 – 4.25 (m, 2H, **H₉**), 3.47 – 3.40 (m, 2H, **H₂**), 2.60 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H, **H₆**), 1.81 – 1.67 (m, 6H, **H₃** + **H₄** + **H₅**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.9 (**C₇**), 165.5 (**C₁₀**), 141.6 (**C_{Ar}**), 133.8 (**C_{Ar}**), 133.1 (**C_{Ar}**), 131.3 (**C_{Ar}**), 128.1 (**C_{Ar}**), 94.4 (**C^{IV}_{Ar}**), 67.9 (**C₈**), 63.1 (**C₉**), 43.5 (**C₂**), 37.3 (**C₆**), 29.8 (**C₃** or **C₄**), 29.3 (**C₃** or **C₄**), 23.5 (**C₅**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₈IN₄O₃ [M+H]⁺: 429.041815 found: 429.041619.

IR: ν (cm⁻¹): 2093 (N₃), 1720(C=O), 1656 (C=O), 1240 (C-O)

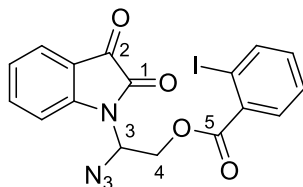
***tert*-butyl 3-(1-azido-2-((2-iodobenzoyl)oxy)ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate (**71**)**

Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **39** (139 mg, 1.00 mmol), FeCl₂ (13 mg, 0.10 mmol) and the azidobenziodoxolone **56** (347 mg, 1.20 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 70/30) to afford the product **71** as a colorless gum (14%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 – 7.99 (m, 1, **H_{ar}**), 7.88 – 7.85 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.43 – 7.6 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.25 – 7.15 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.04 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz, **H₅**), 4.30 – 4.13 (m, 2H, **H₆**), 1.68 (s, 9H, **H₄**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.2 (**C₇**), 149.8 (**C₁**), 148.5 (**C₂**), 141.7 (**C_{ar}**), 133.5 (**C_{ar}**), 132.9 (**C_{ar}**), 131.7 (**C_{ar}**), 128.1 (**C_{ar}**), 127.1 (**C_{ar}**), 126.4 (**C_{ar}**), 124.2 (**C_{ar}**), 123.2 (**C_{ar}**), 114.8 (**C_{ar}**), 109.3 (**C_{ar}**), 94.6 (**C_{ar}**), 85.3 (**C₃**), 75.8 (**C₅**), 50.5 (**C₆**), 28.1 (**C₄**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₀IN₅O₅ [M+H]⁺: 550.058193 found: 550.058812

2-Azido-2-(2,3-dioxoindolin-1-yl)ethyl 2-iodobenzoate (72**)**

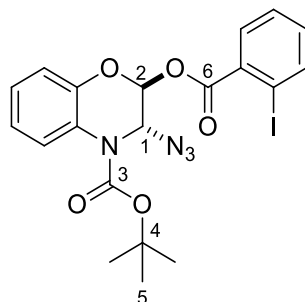
Following the general procedure **G** using the starting enamide **40** (173 mg, 1.00 mmol), FeCl₂ (13 mg, 0.10 mmol) and the azidobeniodoxolone **56** (347 mg, 1.20 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 85/15) to afford the product **72** as a pale white solid (102 mg, 22%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.86 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.71 – 7.63 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.47 – 7.35 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.23 – 7.16 (m, 2H, **H_{Ar}**), 6.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, **H₃**), 4.29 – 4.13 (m, 2H, **H₄**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 181.3 (**C₂**), 164.4 (**C₅**), 157.8 (**C₁**), 148.8 (**C_{Ar}**), 141.8 (**C_{Ar}**), 138.7 (**C_{Ar}**), 133.7 (**C_{Ar}**), 132.8 (**C_{Ar}**), 131.6 (**C_{Ar}**), 128.2 (**C_{Ar}**), 126.0 (**C_{Ar}**), 124.6 (**C_{Ar}**), 117.9 (**C_{Ar}**), 112.0 (**C_{Ar}**), 94.5 (**C^{IV}_{Ar}**), 75.2 (**C₃**), 50.2 (**C₄**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₁₁IN₄O₄ [M+H]⁺: 462.198115 found: 462.198251.

IR: ν (cm⁻¹): 2101 (N₃), 1736 (C=O), 1608 (C=O), 1242 (C-O)

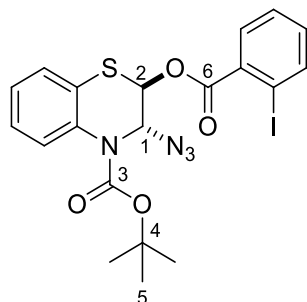
***tert*-butyl-3-Azido-2-((2-iodobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-4H-benzo[*b*][1,4]oxazine-4-carboxylate (trans) (**73**)**

Following the general procedure **G** using the starting enamide **41** (100 mg, 0.429 mmol), FeCl₂ (5.4 mg, 0.043 mmol) and the azidobenziodoxolone **56** (199 mg, 0.515 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 90/10) to afford the product **73** as a colorless oil (40%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, *J* = 18.5, 7.9 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.66 – 7.60 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.38 – 7.24 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.14 – 6.99 (m, 5H, **H_{Ar}**+ **H₂**), 5.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, **H₁**), 1.58 (s, 9H, **H₅**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.6 (**C₆**), 151.2 (**C₃**), 141.7 (**C_{Ar}**), 141.6 (**C_{Ar}**), 131.6 (**C_{Ar}**), 128.0 (**C_{Ar}**), 124.9 (**C_{Ar}**), 123.6 (**C_{Ar}**), 122.7 (**C_{Ar}**), 122.4 (**C_{Ar}**), 117.5 (**C_{Ar}**), 94.2 (**C^{IV}_{Ar}**), 83.7 (**C₄**), 83.6 (**C₁**), 74.5 (**C₂**), 28.1 (**C₅**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉IN₄O₅ [M+H]⁺: 523.047294 found: 523.047699

***tert*-butyl-3-Azido-2-((2-iodobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-4H-benzo[*b*][1,4]thiazine-4-carboxylate (trans) (**74**)**

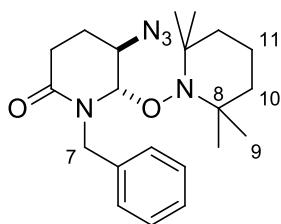
Following the general procedure **G** using the starting enamide **42** (125 mg, 0.250 mmol), FeCl₂ (6.5 mg, 0.025 mmol) and the azidobenziodoxolone **2a** (173 mg, 0.030 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 97/3) to afford the product **74** as a pale-yellow gum (76 mg, 25%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.80 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.19 – 7.08 (m, 4H, **H_{Ar}**), 6.60 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, **H₂**), 6.35 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, **H₁**), 1.46 (s, 9H, **H₅**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.2 (**C₆**), 152.7 (**C₃**), 141.8 (**C_{Ar}**), 133.5 (**C_{Ar}**), 132.5 (**C_{Ar}**), 131.9 (**C_{Ar}**), 131.0 (**C_{Ar}**), 127.9 (**C_{Ar}**), 127.3 (**C_{Ar}**), 125.8 (**C_{Ar}**), 125.5 (**C_{Ar}**), 125.0 (**C_{Ar}**), 122.3 (**C_{Ar}**), 94.9 (**C^{IV}_{Ar}**), 83.3 (**C₄**), 74.6 (**C₁**), 65.7 (**C₂**), 28.1 (**C₅**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉IN₄NaO₄S [**M**+Na]⁺: 561.006395 found: 561.005994

IR: ν (cm⁻¹): 2111 (N₃), 1704 (C=O), 1235 (C-O)

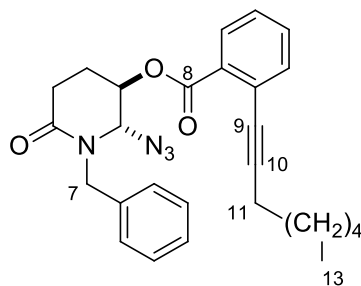
6-azido-1-benzyl-5-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)piperidin-2-one (75**)**

Prepared following the general procedure **G** using the starting enamide **29** (49 mg, 0.26 mmol), FeCl₂ (3 mg, 0.024 mmol), the azidobenzyl oxodolone **56e** (99 mg, 0.32 mmol) and TEMPO (50 mg, 0.32 mmol, 1.2 equiv.). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 95/5 to 85/15) to afford **75** as a colorless oil (50 mg, 50%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.27 (m, 5H, **H_{Ar}**), 5.61 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H₇**), 5.02 – 4.99 (m, 1H, **H₂**), 4.40 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H_{7'}**), 3.92 (q, *J* = 3.3 Hz, 1H, **H₃**), 2.69 – 2.47 (m, 2H, **H₅**), 2.42 – 2.33 (m, 1H, **H₄**), 1.93 – 1.84 (m, 1H, **H_{4'}**), 1.61 – 1.56 (m, 1H, **H₁₀**), 1.52 – 1.35 (m, 3H, **H_{10'}**), 1.17 – 1.05 (m, 14H, **H₉** + **H₁₁**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (**C₆**), 137.3 (**C_{Ar}**), 128.5 (**C_{Ar}**), 128.1 (**C_{Ar}**), 127.3 (**C_{Ar}**), 87.9 (**C₂**), 61.2 (**C₈**), 60.1 (**C_{8'}**), 56.7 (**C₃**), 50.7 (**C₇**), 40.1 (**C₁₀**), 33.9 (**C₉**), 32.7 (**C_{9'}**), 27.4 (**C₅**), 21.4 (**C₄**), 20.7 (**C_{9''}**), 20.1 (**C_{9'''}**), 17.1 (**C₁₁**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₃₁N₅O₂ [M+H]⁺: 386.255052 found: 386.255136

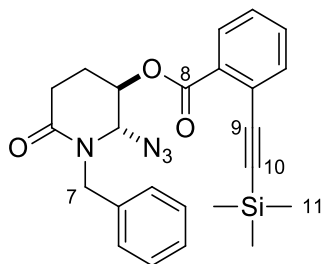
2-Azido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 2-(oct-1-yn-1-yl)benzoate (trans) (76)

Under argon, 57 (150 mg, 0.31 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 2 mL of distilled THF. Octyne (60 μ L, 0.41 mmol, 1.25 equiv.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8 mg, 0.011 mmol, 3.5 mol%), CuI (5 mg, 0.026 mmol, 7 mol%) and triethylamine (250 μ L, 1.79 mmol, 6 equiv.) were added and the mixture was stirred at rt for 6 h. Upon completion of the reaction, the mixture was quenched with water; the aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The crude was purified by chromatography (petroleum ether/EtOAc 85/15) to afford 76 as a yellow oil (68 mg, 47%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33 – 7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.24 – 7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16 – 7.10 (m, 3H, H_{Ar}), 5.55 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H_7), 5.32 – 5.27 (m, 1H, H_3), 4.97 – 4.93 (m, 1H, H_2), 3.99 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H_7'), 2.91 – 2.80 (m, 1H, H_5), 2.68 – 2.59 (m, 1H, H_5'), 2.46 – 2.32 (m, 3H, H_4 + H_{11}), 2.21 – 2.12 (m, 1H, H_4'), 1.64 – 1.19 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.0 (C_6), 164.9 (C_{11}), 135.6 (C_{ar}), 134.8 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 130.4 (C_{ar}), 130.0 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 125.0 (C_{ar}), 96.9 (C_{10}), 79.3 (C_9), 73.3 (C_2), 68.5 (C_3), 47.8 (C_7), 31.4 (C_{11}), 28.6 (CH_2), 27.4 (C_5), 22.6 (CH_2), 21.1 (C_4), 19.8 (CH_2), 14.0 (C_{11}).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 459.239067 found: 459.238874.

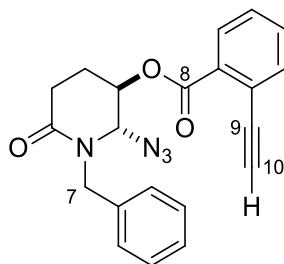
2-Azido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate (trans) (77**)**

Under argon, aryl iodide **57** (201 mg, 0.42 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 2.5 mL of distilled THF. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (11 mg, 0.015 mmol, 3.5 mol%), CuI (6 mg, 0.03 mmol, 7 mol%), triethylamine (350 μL , 2.50 mmol, 6 equiv.) and ethynyltrimethylsilane (75 μL , 0.53 mmol, 1.25 equiv.) were added and the mixture was stirred at 0°C for 5 h. Upon completion of the reaction, the mixture water was added; the aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The crude was purified by chromatography (petroleum ether /EtOAc 85/15) to afford **77** as a yellow oil (104 mg, 55%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.52 – 7.46 (m, 1H, H_{Ar}), 7.39 – 7.31 (m, 1H, H_{Ar}), 7.21 – 7.09 (m, 5H, H_{Ar}), 5.54 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H_7), 5.33 – 5.28 (m, 1H, H_3), 4.97 – 4.92 (m, 1H, H_2), 3.98 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{7'}$), 2.91 – 2.80 (m, 1H, H_5), 2.68 – 2.59 (m, 1H, $\text{H}_{5'}$), 2.44 – 2.33 (m, 1H, H_4), 2.23 – 2.15 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$), 0.25 (s, 9H, H_{11}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.9 (C_6), 164.8 (C_8), 135.7 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 123.9 (C_{Ar}), 103.0 (C_9 or C_{10}), 100.8 (C_9 or C_{10}), 73.3 (C_2), 68.6 (C_3), 47.8 (C_7), 27.5 (C_5), 21.1 (C_4), -0.2 (C_{11}).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 447.184694 found: 447.184721

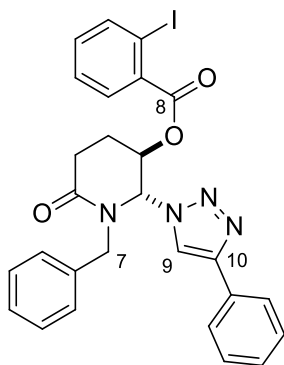
2-azido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 2-ethynylbenzoate (trans) (78**)**

A solution of TBAF (1M in THF, 400 μ L, 0.40 mmol, 2 equiv.), was added to a solution of **77** (90 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) and the solution was stirred at rt for 20 min. Upon completion of the reaction, the crude was concentrated in vacuo and purified by chromatography (petroleum ether/EtOAc: 85/15 to 80/20) to afford **78** as a yellow oil (40 mg, 53%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 – 7.74 (m, 1H, H_{Ar}), 7.66 – 7.62 (m, 1H, H_{Ar}), 7.53 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.41 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26 – 7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 3H, H_{Ar}), 5.50 (d, J = 15.1 Hz, 1H, H_7), 5.35 – 5.27 (m, 1H, H_3), 4.97 (dd, J = 2.9, 1.6 Hz, 1H, H_2), 4.03 (d, J = 15.1 Hz, 1H, $\text{H}_{7'}$), 3.35 (s, 1H, H_{10}), 2.92 – 2.81 (m, 1H, H_5), 2.68 – 2.60 (m, 1H, $\text{H}_{5'}$), 2.43 – 2.33 (m, 1H, H_4), 2.22 – 2.13 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.0 (C_6), 164.7 (C_8), 135.6 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 100.0 (C_{Ar}), 83.0 (C_{10}), 81.9 (C_9), 73.1 (C_2), 68.9 (C_3), 48.0 (C_7), 27.5 (C_5), 21.0 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375.145167 found: 375.145139

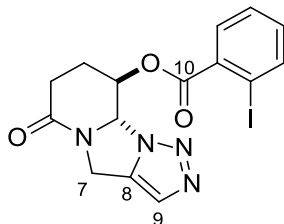
[1-benzyl-6-oxo-2-(4-phenyltriazol-1-yl)-3-piperidyl] 2-iodobenzoate (79**)**

Under argon atmosphere, **57** (101 mg, 0.212 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (25 μ L, 0.23 mmol, 1.1 equiv.), CuI (4 mg, 0.021 mmol, 0.1 equiv.) and DIPEA (71 μ L, 0.42 mmol, 2 equiv.) were dissolved in a mixture 1:1 MeOH/THF and the mixture was stirred at rt for 24 h. Upon completion of the reaction, the mixture was diluted with water and extracted EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The residue was purified by chromatography (cyclohexane/EtOAc: 70/30) to afford **79** as a slightly yellow oil (110 mg, 90%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.90 – 7.78 (m, 3H, **H_{Ar}** + **H₉**), 7.68 – 7.58 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.54 – 7.37 (m, 4H, **H_{Ar}**), 7.34 – 7.17 (m, 6H, **H_{Ar}**), 6.09 – 6.05 (m, 1H, **H₂**), 5.57 (d, J = 15.4 Hz, 1H, **H₇**), 5.52 – 5.47 (m, 1H, **H₃**), 3.64 (d, J = 15.4 Hz, 1H, **H_{7'}**), 3.06 – 2.84 (m, 2H, **H₅**), 2.58 – 2.46 (m, 1H, **H₄**), 2.37 – 2.22 (m, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.0 (**C₆**), 165.0 (**C₈**), 148.3 (**C_{Ar}**), 141.7 (**C_{Ar}**), 135.3 (**C_{Ar}**), 133.3 (**C_{Ar}**), 131.4 (**C_{Ar}**), 129.8 (**C_{Ar}**), 129.0 (**C_{Ar}**), 128.9 (**C_{Ar}**), 128.7 (**C_{Ar}**), 128.5 (**C_{Ar}**), 128.2 (**C_{Ar}**), 128.1 (**C_{Ar}**), 125.9 (**C_{Ar}**), 118.4 (**C_{Ar}**), 94.3 (**C_{Ar}**), 72.2 (**C₂**), 70.0 (**C₃**), 47.4 (**C₇**), 27.4 (**C₅**), 21.1 (**C₄**).

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₇H₂₃IN₄O₃ [**M**+H]⁺: 579.088765 found: 579.088023

6-Oxo-4,6,7,8,9,9a-hexahydro-[1,2,3]triazolo[1',5':3,4]imidazo[1,2-a]pyridin-9-yl 2-iodobenzoate (80**)**

Compound **61** (50 mg, 0.12 mmol) was dissolved in 2 mL of toluene and heated at 110°C in a sealed tube for 2 h. After evaporation **80** was obtained as a white solid (49 mg, 99%).

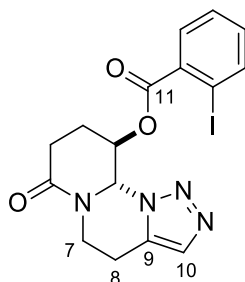
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 8.01 (dd, *J* = 8.8, 0.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.61 (s, 1H, **H₉**), 7.52 – 7.46 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.24 – 7.19 (m, 1H, **H_{Ar}**), 5.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H₂**), 5.48 – 5.37 (m, 1H, **H₃**), 5.14 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, **H₇**), 4.54 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, **H_{7'}**), 2.88 – 2.79 (m, 1H, **H₅**), 2.77 – 2.68 (m, 1H, **H_{5'}**), 2.67 – 2.58 (m, 1H, **H₄**), 2.31 – 2.16 (m, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.6 (**C₆**), 165.4 (**C₁₀**), 141.1 (**CH_{Ar}**), 135.7 (**C₈**), 134.2 (**C^{IV}_{Ar}**), 133.2 (**CH_{Ar}**), 131.7 (**CH_{Ar}**), 128.3 (**CH_{Ar}**), 126.3 (**C₉**), 94.1 (**C^{IV}_{Ar}**), 73.2 (**C₂**), 71.1 (**C₃**), 42.4 (**C₇**), 28.0 (**C₅**), 24.3 (**C₄**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₃IN₄O₃ [**M+H**]⁺: 425.010515 found: 425.010003.

IR: ν (cm⁻¹): 2100 (N₃), 1725 (C=O), 1648 (C=O), 1248 (C-O)

Mp: 164°C (dec)

**7-Oxo-5,7,8,9,10,10a-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-10-yl 2-iodobenzoate
(81)**

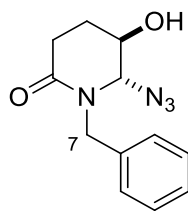
Compound **62** (50 mg, 0.12 mmol) was dissolved in 2 mL of toluene and heated at 110°C in a sealed tube for 2 h. After evaporation **81** was obtained as a white solid (48 mg, 96%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.88 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.57 (s, 1H, **H₁₀**), 7.49 – 7.43 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.24 – 7.18 (m, 1H, **H_{Ar}**), 6.64 – 6.59 (m, 1H, **H₂**), 5.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H₃**), 5.01 (dd, *J* = 12.4, 5.9 Hz, 1H, **H₇**), 3.17 – 3.05 (m, 1H, **H₈**), 3.02 – 2.82 (m, 3H, **H₅**, **H_{8'}** + **H_{7'}**), 2.53 (dd, *J* = 17.1, 4.3 Hz, 1H, **H_{5'}**), 2.40 – 2.31 (m, 1H, **H₄**), 2.14 – 2.03 (m, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.8 (**C₆**), 165.3 (**C₁₁**), 141.5 (**CH_{Ar}**), 134.4 (**C^{IV}_{Ar}**), 133.2 (**CH_{Ar}**), 132.8 (**C₉**), 131.8 (**C₁₀**), 131.4 (**CH_{Ar}**), 128.1 (**C_{Ar}**), 93.9 (**C^{IV}_{Ar}**), 73.5 (**C₂**), 67.8 (**C₃**), 39.5 (**C₇**), 27.6 (**C₅**), 22.0 (**C₄**), 20.3 (**C₈**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₁₅IN₄O₃ [**M**+H]⁺: 439.026165 found: 439.025855

Mp: 171°C (dec)

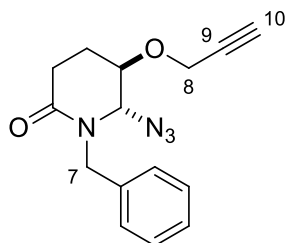
6-Azido-1-benzyl-5-hydroxypiperidin-2-one (trans) (82)

To a solution of 57 (200 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (6 mL), K_2CO_3 (145 mg, 1.05 mmol, 2.5 equiv.) was added and the reaction was stirred at room temperature for 1 hour. Upon completion of the reaction, the mixture was quenched with water; the aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (8/2 to 6/4) as eluent. The product 82 was obtained as a colorless oil (70 mg, 68%). Iodobenzoic acid was also recovered as a pale-yellow solid (80 mg, 73%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 5.32 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H_7), 4.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_2), 4.06 (d, J = 15.2 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.03 – 3.98 (m, 1H, H_3), 3.25 (s, 1H, OH), 2.72 – 2.62 (m, 1H, H_5), 2.43 – 2.34 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.13 – 2.03 (m, 1H, H_4), 1.92 – 1.81 (m, 1H, $H_{4'}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.0 (C_6), 135.8 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 76.7 (C_2), 66.7 (C_3), 47.8 (C_7), 27.1 (C_5), 23.7 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{12}H_{15}IN_4O_2$ $[M+H]^+$: 247.118952 found: 247.118949.

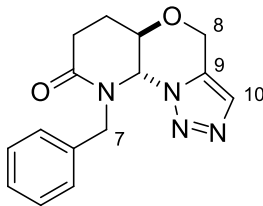
6-Azido-1-benzyl-5-(prop-2-yn-1-yloxy)piperidin-2-one (trans) (83**)**

A solution of **82** (30 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL) was slowly added to a cooled (0°C) solution of NaH (60% in mineral oil, 7.3 mg, 0.18 mmol, 1.5 equiv.) in THF (2 mL) and the reaction was stirred at 0°C. After 30 minutes, propargyl bromide (12 μ L, 0.16 mmol, 1.3 equiv.) was slowly added, the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes then warmed to room temperature and stirred overnight. Upon completion of the reaction, the mixture was quenched with water; the aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (1/1) as eluent. The product **83** was obtained as a colorless oil (19 mg, 55%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 5.46 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H_7), 4.80 – 4.74 (m, 1H, H_2), 4.16 – 3.99 (m, 3H, $\text{H}_{7'} + \text{H}_8$), 3.97 – 3.92 (m, 1H, H_3), 2.75 – 2.63 (m, 1H, H_5), 2.54 – 2.44 (m, 1H, $\text{H}_{5'}$), 2.40 (t, 1H, J = 2.4 Hz, H_{10}), 2.19 – 2.08 (m, 1H, H_4), 2.07 – 1.96 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.4 (C_6), 135.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 78.6 (C_9), 75.5 (C_{10}), 73.8 (C_3), 72.7 (C_2), 56.2 (C_8), 47.7 (C_7), 27.2 (C_5), 21.3 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 285.134602 found: 285.134257

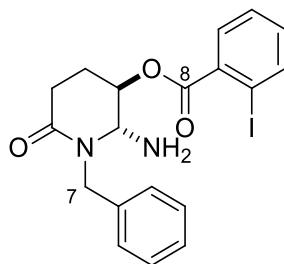
9-Benzyl-6,7,9a-tetrahydro-4H-pyrido[3,2-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8(5aH)-one (trans) (84**)**

6-azido-1-benzyl-5-(prop-2-yn-1-yloxy)piperidin-2-one **83** (19 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in toluene (1 ml) and the mixture was stirred at reflux (100°C) until completion of the reaction (2 hours). The solvent was evaporated to give the product **84** as a pale yellow oil (19 mg, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s, 1H, **H**₁₀), 7.30 – 7.21 (m, 5H, **H**_{Ar}), 5.74 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H**₇), 5.52 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H**_{7'}), 5.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**₂), 5.03 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, **H**₈), 4.88 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, **H**_{8'}), 3.86 – 3.77 (m, 1H, **H**₃), 2.91 – 2.82 (m, 1H, **H**₅), 2.77 – 2.66 (m, 1H, **H**_{5'}), 2.28 – 2.20 (m, 1H, **H**₄), 2.00 – 1.87 (m, 1H, **H**_{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (**C**₆), 131.9 (**C**₉), 128.7 (**C**_{Ar}), 128.6 (**C**_{Ar}), 128.2 (**C**₁₀), 127.7 (**C**_{Ar}), 126.5 (**C**_{Ar}), 76.4(**C**₃), 71.5 (**C**₂), 63.0 (**C**₈), 47.6 (**C**₇), 31.2 (**C**₅), 23.4 (**C**₄).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₇N₄O₂ [**M**+H]⁺: 285.134602 found: 285.134671

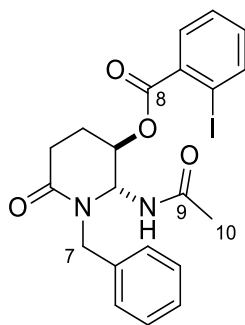
2-amino-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 2-iodobenzoate (85**)**

To a solution of **57** (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (2 mL), Raney nickel (45 mg) was added and the mixture was stirred at room temperature for 4 h under an H₂ atmosphere (1 atm). Upon completion of the reaction, the mixture was filtered over a pad of celite. The filtrate was concentrated and purified by flash chromatography using DCM/MeOH (97/3) as eluent to give the product **85** as a colorless oil (74 mg, 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.55 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.47 – 7.32 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.28 – 7.23 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.26 – 7.07 (m, 4H, **H_{Ar}**), 5.25 (d, J = 14.9 Hz, 1H, **H₇**), 5.21 – 5.14 (m, 1H, **H₃**), 4.40 (dd, J = 2.9, 1.3 Hz, 1H, **H₂**), 4.23 (d, J = 14.9 Hz, 1H, **H_{7'}**), 2.84 – 2.70 (m, 1H, **H₅**), 2.65 – 2.54 (m, 1H, **H_{5'}**), 2.41 – 2.27 (m, 1H, **H₄**), 2.24 – 2.12 (m, 1H, **H_{4'}**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (**C₆**), 165.3 (**C₈**), 141.5 (**C_{Ar}**), 137.2 (**C_{Ar}**), 134.0 (**C_{Ar}**), 133.0 (**C_{Ar}**), 131.2 (**C_{Ar}**), 128.6 (**C_{Ar}**), 128.1 (**C_{Ar}**), 127.9 (**C_{Ar}**), 127.4 (**C_{Ar}**), 94.2 (**C_{Ar}**), 72.4 (**C₂**), 66.7 (**C₃**), 47.0 (**C₇**), 27.4 (**C₅**), 20.3 (**C₄**).

IR: ν (cm⁻¹): 2103 (N₃), 1729 (C=O), 1666 (C=O), 1571 (C=C), 1242 (C-O)

2-acetamido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 2-iodobenzoate (*trans*) (86**)**

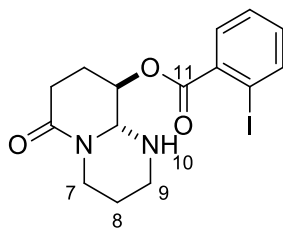
To a solution of **57** (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (2 mL), acetic anhydride (300 μ L, 3.15 mmol, 15 equiv) and Raney nickel (67 mg) was added and the mixture was stirred overnight at room temperature under H_2 atmosphere (with one balloon of H_2). Upon completion of the reaction, mixture was quenched with water, aqueous phase was extracted with ethyl acetate, washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (1/1) as eluent to give the product **86** as a colorless oil (90 mg, 87%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{ar}), 7.40 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{ar}), 7.35 – 7.30 (m, 3H, H_{ar}), 7.26 – 7.23 (m, 3H, H_{ar}), 7.15 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{ar}), 6.82 – 6.80 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, NH), 5.62 (dd, 1H, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz, H_2), 5.26 – 5.14 (m, 2H, H_7 , H_3), 4.05 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz, $H_{7'}$), 2.77 – 2.66 (m, 1H, H_5), 2.42 – 2.22 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.34 – 2.25 (m, 2H, H_4), 1.98 (s, 3H, H_{10}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170 (C_9), 168.7 (C_6), 168.2 (C_8), 141.5 (C_{ar}), 136.6 (C_{ar}), 133.8 (C_{ar}), 131.1 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 94.2 (C_{ar}), 69.5 (C_3), 63.6 (C_2), 47.5 (C_7), 27.6 (C_5), 23.1 (C_{10}), 21.1 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{21}H_{22}IN_2O_4$ $[M+H]^+$: 492.889456, found: 492.899751

6-oxooctahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl 2-iodobenzoate (trans) (87)



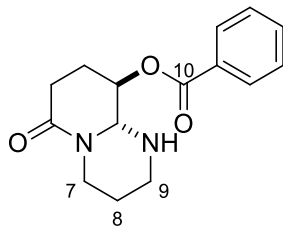
To a solution of **64** (101 mg, 0.150 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (10 mL), Raney nickel (45 mg) and triethylamine (55 μ L, 0.39 mmol, 2.5 equiv.) were added and the mixture was stirred at room temperature for 6 h under an H₂ atmosphere (1 atm). Upon completion of the reaction, the mixture was filtered over a pad of celite. The filtrate was concentrated and purified by flash chromatography using DCM/MeOH (97/3) as eluent to give the cyclized product **87** as a yellow gum (46 mg, 64%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, *J* = 8.0 and 0.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.81 (dd, *J* = 7.8 and 1.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.45 – 7.40 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.21 – 7.15 (m, 1H, **H_{Ar}**), 5.13 (dt, *J* = 7.4 and 3.6 Hz, 1H, **H₃**), 4.85 – 4.76 (m, 1H, **H₇**), 4.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, **H₂**), 3.28 – 3.20 (m, 1H, **H₉**), 2.96 – 2.87 (m, 1H, **H_{9'}**), 2.72 – 2.62 (m, 2H, **H₅** + **H_{7'}**), 2.55 – 2.45 (m, 1H, **H_{5'}**), 2.28 – 2.19 (m, 1H, **H₄**), 2.15 – 2.05 (m, 1H, **H_{4'}**), 1.66 – 1.59 (m, 3H, **H₈** + **NH**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.6 (**C**₆), 165.7 (**C**₁₁), 141.5 (**CH**_{Ar}), 134.5 (**C**^{IV}_{Ar}), 133.0 (**CH**_{Ar}), 131.3 (**CH**_{Ar}), 128.0 (**CH**_{Ar}), 94.1 (**C**^{IV}_{Ar}), 74.0 (**C**₂), 72.2 (**C**₃), 45.6 (**C**₉), 42.0 (**C**₇), 28.5 (**C**₅), 26.3 (**C**₈), 23.3 (**C**₄).

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{15}H_{17}IN_2O_3$ $[M+H]^+$: 401.035667 found: 401.035680.

IR: ν (cm⁻¹): 3410 (NH), 1724 (C=O), 1623 (C=O), 1583 (C=C), 1247 (C-O)

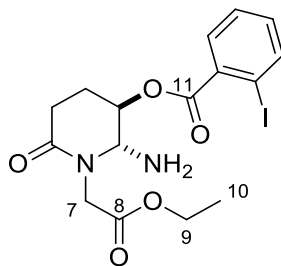
6-oxooctahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl benzoate (88)

To a solution of **64** (52 mg, 0.103 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (1.5 mL), palladium on charcoal (5 mg) and triethylamine (30 μ L, 0.22 mmol, 2 equiv.) were added and the mixture was stirred at room temperature for 4 h under an H₂ atmosphere (1 atm). Upon completion of the reaction, the mixture was filtered over a pad of celite. The filtrate was concentrated and purified by flash chromatography using DCM/MeOH (97/3) as eluent to give the dehalogenated cyclized product **88** as a yellow gum (13 mg, 46%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 5.18 (dt, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H, **H₃**), 4.82 (dt, J = 13.4, 2.1 Hz, 1H, **H₇**), 4.38 (d, J = 4.1 Hz, 1H, **H₂**), 3.32 – 3.22 (m, 1H, **H₉**), 2.93 (dt, J = 12.5, 3.9 Hz, 1H, **H_{9'}**), 2.73 – 2.60 (m, 2H, **H₅** + **H_{7'}**), 2.57 – 2.47 (m, 1H, **H_{5'}**), 2.29 – 2.02 (m, 3H, **H₄** + **NH**), 1.70 – 1.58 (m, 2H, **H₈**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.7 (**C₆**), 165.7 (**C₁₀**), 133.4 (**CH_{Ar}**), 129.7 (**CH_{Ar}**), 129.5 (**C^V_{Ar}**), 128.5 (**CH_{Ar}**), 74.2 (**C₂**), 71.0 (**C₃**), 45.6 (**C₉**), 42.0 (**C₇**), 28.4 (**C₅**), 26.1 (**C₈**), 23.5 (**C₄**).

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₅H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺: 275.139114 found: 275.139019.

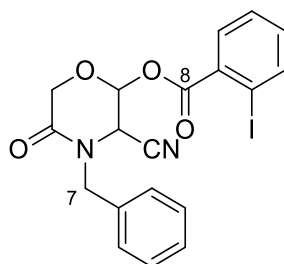
2-amino-1-(2-ethoxy-2-oxo-ethyl)-6-oxo-3-piperidyl] 2-iodobenzoate (89**)**

To a solution of **65** (90 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (10 mL) and Raney nickel (40 mg) were added and the mixture was stirred at room temperature for 18 h under an H₂ atmosphere (1 atm). Upon completion of the reaction, the mixture was filtered over a pad of celite. The filtrate was concentrated and purified by flash chromatography using DCM/MeOH (98/2 to 94/4) as eluent to give the product **89** as a yellow oil (56 mg, 66%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.86 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.42 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.18 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 5.20 (dt, *J* = 5.9, 2.9 Hz, 1H, **H₂**), 4.51 (dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H, **H₃**), 4.32 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, **H₇**), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₉**), 4.08 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, **H₇**), 2.78 – 2.67 (m, 1H, **H₅**), 2.61 – 2.51 (m, 1H, **H_{5'}**), 2.41 – 2.29 (m, 1H, **H₄**), 2.20 – 2.09 (m, 1H, **H_{4'}**), 1.83 (br s, 2H, **NH₂**), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₀**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (**C₆** or **C₈**), 169.3 (**C₆** or **C₈**), 165.7 (**C₁₁**), 141.4 (**C_{Ar}**), 134.3 (**C_{Ar}**), 133.0 (**C_{Ar}**), 131.4 (**C_{Ar}**), 128.0 (**C_{Ar}**), 94.0 (**C_{Ar}**), 73.5 (**C₂**), 69.5 (**C₃**), 61.2 (**C₉**), 46.7 (**C₇**), 27.4 (**C₅**), 20.9 (**C₄**), 14.1 (**C₁₀**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₁₉IN₂NaO₅ [**M**+Na]⁺: 469.023090 found: 469.022567

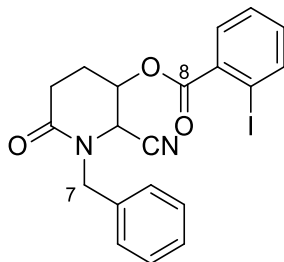
(4-benzyl-3-cyano-5-oxo-morpholin-2-yl) 2-iodobenzoate (90)

In an oven-dried flask placed under argon atmosphere, compound 66 (55 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DCM. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (40 μL , 0.30 mmol, 3 equiv.) and TMSCN (40 μL , 0.30 mmol, 3 equiv.) were added dropwise at 0°C and the mixture was stirred at rt for 7 h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO_4 and concentrated. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (90/10 to 85/15) as eluent to afford the product 90 as a colorless oil (24 mg, 52%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 – 7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25 (q, J = 8.5, 7.4 Hz, 5H, H_{Ar}), 6.54 – 6.48 (m, 1H, H_3), 5.64 (d, J = 14.9 Hz, 1H, H_7), 4.58 (s, 2H, H_5), 4.57 (s, 2H, $\text{H}_{5'}$), 4.39 – 4.33 (m, 1H H_2), 3.94 (d, J = 14.9 Hz, 1H, $\text{H}_{7'}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 163.9 ($\text{C}=\text{O}$), 163.3 ($\text{C}=\text{O}$), 142.1 (CH_{Ar}), 134.0 (CH_{Ar}), 133.5 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 132.1 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 131.7 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 113.9 (CN), 94.6 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 89.2 (C_3), 63.1 (C_5), 48.9 (C_2), 47.8 (C_7).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 463.014931 found: 463.015194

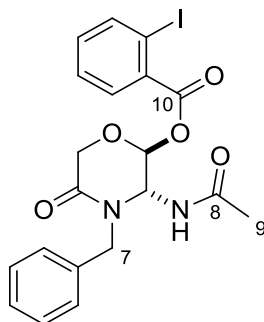
1-benzyl-2-cyano-6-oxopiperidin-3-yl 2-iodobenzoate (91)

In an oven-dried flask placed under argon atmosphere, compound **57** (50 mg, 0.105 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DCM (1 mL). $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (65 μL , 0.53 mmol, 5 equiv.) and TMSCN (65 μL , 0.53 mmol, 5 equiv.) were added dropwise at 0°C and the mixture was stirred at rt for 7 h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO_4 and concentrated. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (80/20) as eluent to afford the product **91** as a colorless oil (9 mg, 29%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 – 7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24 – 7.12 (m, 5H, H_{Ar}), 5.65 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H_7), 5.55 – 5.46 (m, 1H, H_3), 4.52 – 4.43 (m, 1H, H_2), 3.86 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{7'}$), 2.92 – 2.80 (m, 1H, H_5), 2.79 – 2.68 (m, 1H, $\text{H}_{5'}$), 2.58 – 2.47 (m, 1H, H_4), 2.42 – 2.32 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.7 (C_6), 164.7 (C_8), 141.8 (CH_{Ar}), 134.6 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 133.6 (CH_{Ar}), 132.9 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 131.4 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 115.2 (CN), 94.4 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 67.7 (C_3), 50.3 (C_2), 48.2 (C_7), 27.1 (C_5), 23.0 (C_4).

Rf: EP/EtOAc 8/2 = 0.27

3-acetamido-4-benzyl-5-oxo-morpholin-2-yl] 2-iodobenzoate (92)

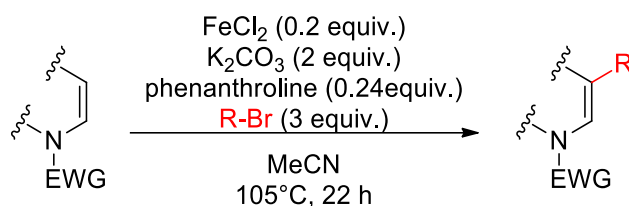
To a solution of **66** (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (2 mL), acetic anhydride (340 μ L, 3.6 mmol, 15 equiv) and Raney nickel (45 mg) was added and the mixture was stirred overnight at room temperature under H_2 atmosphere (with one balloon of H_2). Upon completion of the reaction, mixture was quenched with water, aqueous phase was extracted with ethyl acetate, washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (1/1) as eluent to give the product **92** as a white solid (75 mg, 82%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.45 – 7.41 (m, 3H, H_{Ar}), 7.34 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.30 – 7.26 (m, 3H, H_{Ar}), 7.19 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.7 Hz, 1H, **NH**), 6.17 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H_3), 5.58 (dd, J = 9.7, 1.4 Hz, 1H, H_2), 5.27 (d, J = 14.4 Hz, 1H, H_7), 4.50 – 4.31 (m, 2H, H_5), 4.07 (d, J = 14.4 Hz, 1H, H_7), 2.05 (s, 3H, H_9).

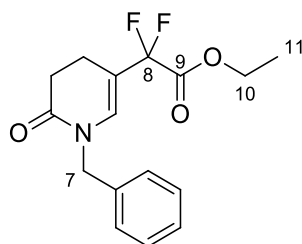
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.1 (**C=O**), 164.7 (**C=O**), 163.4 (**C=O**), 141.8 (CH_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 132.4 (C^IV_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 94.6 (C^IV_{Ar}), 90.5 (C_3), 62.6 (C_5), 60.3 (C_2), 46.9 (C_7), 23.1 (C_9).

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{20}H_{19}IN_2O_5$ [$M+H$] $^+$: 495.041146 found: 495.040912

Mp: 148-150°C

General procedure H:

In an oven-dried, argon-filled tube were successively placed the starting enamide (0.5 mmol, 1 equiv), FeCl_2 (13 mg, 0.10 mmol, 0.2 equiv.), 1,10-phenanthroline (22 mg, 0.12 mmol, 0.24 equiv.) and oven-dried potassium carbonate (138 mg, 1.0 mmol, 2 equiv.). Freshly distilled acetonitrile (3 mL) and α -bromoester (195 μL , 1.5 mmol, 3 equiv.) were added. The tube was sealed and placed in a heating block at 115°C (105°C in the tube) and stirred at this temperature for 22 h. The mixture was then cooled at room temperature, ethyl acetate and water were added and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The crude was purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent to afford the corresponding product.

ethyl 2-(1-benzyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-2,2-difluoroacetate (93**)**

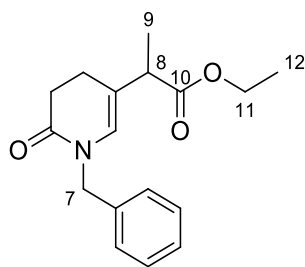
Prepared following the general procedure **H** using the starting enamide **29** (94 mg, 0.50 mmol) and ethyl bromodifluoroacetate (195 μL , 1.5 mmol, 3 equiv.). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 85/15) to afford the product **93** as a yellow oil (98 mg, 63%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.39 (m, 3H, H_{Ar}), 7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 6.57 (m, 1H, H_2), 4.74 (s, 2H, H_7), 4.31 (q, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H_{10}), 2.67 (m, 2H, H_5), 2.51 (m, 2H, H_4), 1.32 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H_{11}),

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.7 (C_6), 163.4 (t, $J = 36 \text{ Hz}$, C_9), 136.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{v}}$), 131.4 (t, $J = 10 \text{ Hz}$, C_2), 128.8 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 113.1 (t, $J = 250 \text{ Hz}$, C_8), 109.9 (t, $J = 25 \text{ Hz}$, C_3), 63.1 (C_{10}), 49.5 (C_7), 30.6 (C_5), 19.1 (t, $J = 2.6 \text{ Hz}$, C_4), 13.9 (C_{11}).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -105.3

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}_3[\text{M}+\text{H}]^+$: 310.124926, found: 310.125126.

ethyl 2-(1-benzyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)propanoate (**94**)

Prepared following the general procedure **H** using the starting enamide **29** (94 mg, 0.50 mmol) and ethyl bromopropionate (195 μ L, 1.5 mmol, 3 equiv.). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 85/15) to afford the product **94** as a colorless oil (106 mg, 74%).

18 mg (19%) of starting material **29** was recovered after the purification.

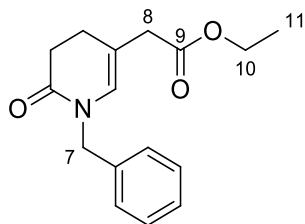
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.97 – 5.90 (m, 1H, H_2), 4.74 – 4.61 (m, 2H, H_7), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{11}), 3.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_8), 2.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_5), 2.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_4), 1.27 – 1.20 (m, 6H, $\text{H}_9 + \text{H}_{12}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (C_{10}), 169.0 (C_6), 137.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{IV}}$), 128.6 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 125.9 (C_2), 118.6 (C_3), 60.7 (C_{11}), 48.9 (C_7), 43.4 (C_8), 31.2 (C_5), 22.1 (C_4), 15.5 (C_9), 14.1 (C_{12}).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 288.159420 found: 288.159484

IR ν_{max} 1728 (C=O), 1667 (C=O)

R_f: EP/AcOEt 6/4 = 0.43

ethyl 2-(1-benzyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acetate (95)

Prepared following the general procedure **H** using the starting enamide **29** (47 mg, 0.25 mmol) and ethyl bromoacetate (65 μ L, 0.75 mmol, 3 equiv.) and purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 80/20 to 75/25) to afford the product **95** as a colorless oil (9 mg, 14%).

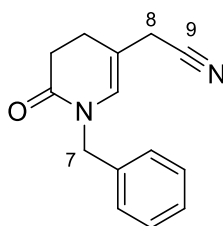
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.09 (m, 5H, H_{Ar}), 5.97 – 5.88 (m, 1H, H_2), 4.67 (s, 2H, H_7), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{10}), 2.99 (s, 2H, H_8), 2.62 (dd, $J = 8.8, 7.2$ Hz, 2H, H_5), 2.38 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_4), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.0 (C_9), 168.9 (C_6), 137.0 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 128.6 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.2 (C_2), 112.9 (C_3), 60.7 (C_{10}), 48.8 (C_7), 39.0 (C_8), 31.0 (C_5), 24.2 (C_4), 14.1 (C_{11}).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.143770 found: 274.143849

IR: ν (cm^{-1}): 2926 (C-H), 1732 (C=O), 1643 (C=O), 1563 (C=C)

Rf: EP/EtOAc 75/25 = 0.13

2-(1-benzyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acetonitrile (96)

Prepared following the general procedure **H** using the starting enamide **29** (47 mg, 0.25 mmol) and ethyl bromoacetonitrile (55 μ L, 0.75 mmol, 3 equiv.) and purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 50/50) to afford the product **96** as an orange oil (12 mg, 21%).

14 mg (30%) of starting material **29** were recovered after the purification.

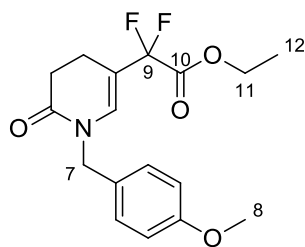
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 6.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H_2), 4.68 (s, 2H, H_7), 3.07 (d, J = 1.2 Hz, 2H, H_8), 2.66 (t, J = 8.1 Hz, 2H, H_5), 2.39 (t, J = 8.1 Hz, 2H, H_4).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.1 (C_6), 136.6 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 128.8 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (C_2), 127.6 (CH_{Ar}), 116.6 (C_9), 107.9 (C_3), 49.1 (C_7), 30.6 (C_5), 23.8 (C_4), 22.1 (C_8).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 227.117890 found: 227.117684

IR ν_{max} 2271 (CN), 1660 (C=O)

Rf: EP/AcOEt 6/4 = 0.13

ethyl 2,2-difluoro-2-(1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acetate (97)

Prepared following the general procedure **H** using the starting enamide **36** (113 mg, 0.50 mmol) and ethyl bromodifluoroacetate (195 μ L, 1.5 mmol, 3 equiv.). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 80/20) to afford the product **97** as a yellow oil (68 mg, 39%).

10% of starting material **36** were recovered after the purification.

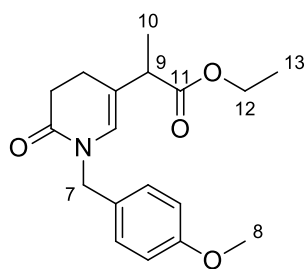
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.20 – 7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 6.88 – 6.83 (m, 2H, H_{Ar}), 6.56 – 6.53 (m, 1H, H_2), 4.64 (s, 2H, H_7), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_{11}), 3.80 (s, 3H, H_8), 2.68 – 2.58 (m, 2H, H_5), 2.53 – 2.42 (m, 2H, H_4), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{12}).

^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3) δ -105.22.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340.135491 found: 340.135598

IR ν_{max} 1724 (C=O), 1661 (C=O)

R_f: EP/AcOEt 75/25 = 0.25

ethyl 2-(1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)propanoate (**98**)

Prepared following the general procedure **H** using the starting enamide **36** (113 mg, 0.50 mmol) and ethyl bromopropionate (195 μ L, 1.5 mmol, 3 equiv.). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 85/15 to 70/30) to afford the product **98** as a yellow oil (70 mg, 42%).

21% of starting material **36** were recovered after the purification.

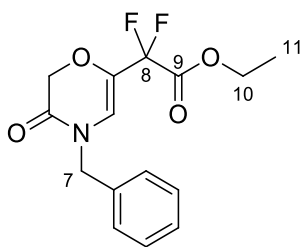
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.96 – 5.92 (m, 1H, H_2), 4.66 – 4.55 (m, 2H, H_7), 4.11 (q, J = 7.1, 2H, H_{12}), 3.79 (s, 3H, H_8), 3.09 (q, J = 7.1 Hz, 1H, H_9), 2.55 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H_5), 2.32 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H_4), 1.26 – 1.19 (m, 6H, H_{10} + H_{13}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (C_{11}), 168.9 (C_6), 159.0 ($\text{C}_{\text{IV}_{\text{Ar}}}$), 129.0 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 118.5 (C_2), 114.0 (C_3), 60.7 (C_{12}), 55.2 (C_8), 48.4 (C_7), 43.4 (C_9), 31.3 (C_5), 22.1 (C_4), 15.5 (C_{10}), 14.1 (C_{13}).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 318.169985 found: 318.170146

IR ν_{max} 1730 (C=O), 1667 (C=O)

R_f: EP/AcOEt 75/25 = 0.15

ethyl 2-(4-benzyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-oxazin-6-yl)-2,2-difluoroacetate (99**)**

Prepared following the general procedure **A** using the starting enamide **23** (94 mg, 0.50 mmol) and ethyl bromodifluoroacetate (195 μ L, 1.5 mmol, 3 equiv.). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 90/10 to 85/15) to afford the product **99** as a yellow oil (36 mg, 23%).

15% of starting material **23** were recovered after the purification.

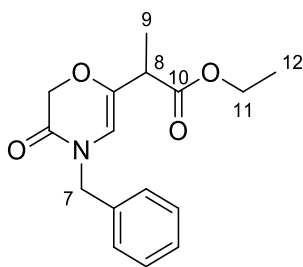
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (p, J = 6.8 Hz, 3H, H_{Ar}), 7.25 (d, J = 3.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.21 (s, 1H, H_2), 4.73 (s, 2H, H_7), 4.57 (s, 2H, H_5), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 2H, H_{10}), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.2 (t, J = 33.7 Hz, C_9), 162.2 (C_6), 135.2 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 132.7 (t, J = 29.6 Hz, C_3), 129.0 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 111.84 (t, J = 6.8 Hz, C_2), 109.4 (t, J = 250 Hz, C_8), 68.1 (C_5), 63.6 (C_{10}), 48.6 (C_7), 13.9 (C_{11}).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -109.89.

IR ν_{max} 1765 (C=O), 1690 (C=O)

Rf: EP/AcOEt 75/25 = 0.40

ethyl 2-(4-benzyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-oxazin-6-yl)propanoate (**100**)

Prepared following the general procedure **H** using the starting enamide **23** (95 mg, 0.50 mmol) and ethyl bromopropionate (195 μ L, 1.5 mmol, 3 equiv.). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 90/10 to 80/20) to afford the product **100** as a yellow oil (46 mg, 25%).

21% of starting material **23** were recovered after the purification.

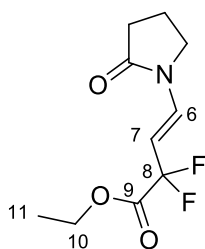
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 5.53 (s, 1H, H_2), 4.68 (s, 2H, H_7), 4.49 (s, 2H, H_5), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_{11}), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H, H_8), 1.31 – 1.22 (m, 6H, H_9 + H_{12}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.4 (C_{10}), 162.5 (C_6), 141.4 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 135.9 (C_3), 128.7 (CH_{Ar}), 127.82 (CH_{Ar}), 127.78 (CH_{Ar}), 107.2 (C_2), 68.0 (C_5), 61.1 (C_{11}), 48.2 (C_7), 41.6 (C_8), 14.2 (C_9), 14.1 (C_{12}).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 290.138685 found: 290.1338895

IR ν_{max} 1732 (C=O), 1674 (C=O)

Rf: EP/AcOEt 75/25 = 0.32

(E)-ethyl 2,2-difluoro-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-3-enoate (101)

Prepared following the general procedure **H** using the starting enamide **37** (112 mg, 1.0 mmol), FeCl₂ (26 mg, 0.20 mmol), 1,10-phenanthroline (44 mg, 0.24 mmol) and bromodifluoroacetate (390 µL, 3.0 mmol) in 6 mL of MeCN. The crude mixture was filtered on a pad of silica and eluted with EtOAc to afford the product **101** as a yellow oil (117 mg, 50%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, **H₆**), 5.15 – 5.02 (m, 1H, **H₇**), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H₁₀**), 3.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H₂**), 2.54 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H₄**), 2.23 – 2.11 (m, 2H, **H₃**), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₁**).

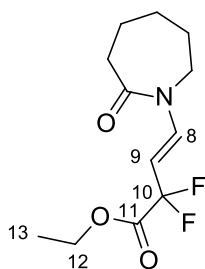
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (**C₅**), 164.0 (t, *J* = 35.5 Hz, **C₉**), 130.3 (t, *J* = 10.5 Hz, **C₆**), 112.9 (t, *J* = 248.2 Hz, **C₈**), 101.0 (t, *J* = 26.2 Hz, **C₇**), 63.0 (**C₁₀**), 44.8 (**C₂**), 30.8 (**C₄**), 17.3 (**C₃**), 13.9 (**C₁₁**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -99.87.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₀H₁₄F₂NO₃ [M+H]⁺: 234.093636 found: 234.093642

IR v_{max} 2983 (C-H), 1726 (C=O), 1720 (C=O), 1656 (C=C)

R_f: EP/AcOEt 5/5 = 0.49

(E)-ethyl 2,2-difluoro-4-(2-oxoazepan-1-yl)but-3-enoate (102)

Prepared following the general procedure **H** using the starting enamide **38** (138 mg, 1.0 mmol), FeCl₂ (26 mg, 0.20 mmol), 1,10-phenanthroline (44 mg, 0.24 mmol) and bromodifluoroacetate (390 μL, 3.0 mmol) in 6 mL of MeCN. The crude mixture was filtered on a pad of silica and eluted with EtOAc to afford the product **102** as a yellow oil (134 mg, 51%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H₈**), 5.16 (dt, *J* = 14.8, 10.7 Hz, 1H, **H₉**), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₁₂**), 3.62 – 3.54 (m, 2H, **H₂**), 2.71 – 2.64 (m, 2H, **H₆**), 1.81 – 1.67 (m, 6H, **H₃** + **H₄** + **H₅**), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₃**).

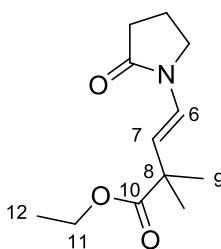
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.7 (**C₇**), 164.2 (t, *J* = 35.6 Hz, **C₁₁**), 133.5 (**C₈**), 113.5 (t, *J* = 248.3 Hz, **C₁₀**), 99.4 (t, *J* = 26.0 Hz, **C₉**), 63.0 (**C₁₂**), 45.3 (**C₂**), 37.0 (**C₆**), 29.2 (**C₃**), 27.1 (**C₄**), 23.3 (**C₅**), 13.9 (**C₁₃**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -98.89.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₇F₂NO₃ [M+H]⁺: 262.124926 found: 262.124776

IR v_{max} 2934 (C-H), 1761 (C=O), 1687 (C=O), 1648 (C=C)

R_f: EP/AcOEt 5/5 = 0.70

(E)-ethyl 2,2-dimethyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-3-enoate (103)

N-vinylpyrrolidone **37** (58 mg, 0.52 mmol, 1 equiv.), iron powder (56 mg, 1.0 mmol, 2 equiv.), DMF (0.5 mL) and bromoisobutyrate (150 μ L, 1.0 mmol, 2 equiv.) were placed in an oven-dried tube under argon atmosphere. The tube was sealed and the mixture was heated at 80°C for 26 h. Upon completion of the reaction, the mixture was filtered on celite, eluted with EtOAc and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 70/30) to afford the product **103** as a yellow oil (36 mg, 32%).

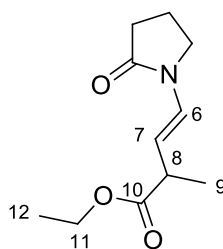
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (d, J = 14.8 Hz, 1H, **H**₆), 5.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H, **H**₇), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H, **H**₁₁), 3.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H, **H**₂), 2.49 (t, J = 8.1 Hz, 2H, **H**₄), 2.17 – 2.01 (m, 2H, **H**₃), 1.35 (s, 6H, **H**₉), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, **H**₁₂).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 176.5, (**C**₁₀) 173.2 (**C**₁₅), 122.9 (**C**₆), 116.8 (**C**₇), 60.7 (**C**₁₁), 45.2 (**C**₂), 42.8 (**C**₈), 31.2 (**C**₄), 25.4 (**C**₉), 17.4 (**C**₃), 14.1 (**C**₁₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 226.143770 found: 226.143487

IR: ν (cm^{-1}): 2926 (C-H), 1731 (C=O), 1683 (C=O), 1515 (C=C)

Rf: EP/EtOAc 5/5 = 0.14

(E)-ethyl 2-methyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-3-enoate (104)

N-vinylpyrrolidone **37** (111 mg, 1.00 mmol, 1 equiv.), iron powder (112 mg, 2.0 mmol, 2 equiv), DMF (1 mL) and bromoisobutyrate (260 μ L, 2.0 mmol, 2 equiv.) were placed in an oven-dried tube under argon atmosphere. The tube was sealed and the mixture was heated at 110°C for 4 h. Upon completion of the reaction, the mixture was filtered on celite, eluted with EtOAc and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 70/30) to afford the product **104** as a yellow oil (32 mg, 15%).

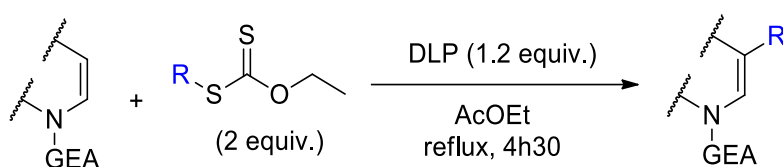
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (d, J = 14.5 Hz, 1H, **H₆**), 5.02 (dd, J = 14.5, 8.4 Hz, 1H, **H₇**), 4.13 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H, **H₁₁**), 3.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H, **H₂**), 3.17 (p, J = 7.2 Hz, 1H, **H₈**), 2.48 (t, J = 8.1 Hz, 2H, **H₄**), 2.14 – 2.05 (m, 2H, **H₃**), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 3H, **H₉**), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, **H₁₂**).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.9 (**C₁₀**), 173.1 (**C₅**), 124.9 (**C₆**), 110.8 (**C₇**), 60.6 (**C₁₁**), 45.1 (**C₂**), 40.8 (**C₈**), 31.1 (**C₄**), 18.1 (**C₉**), 17.4 (**C₃**), 14.1 (**C₁₂**).

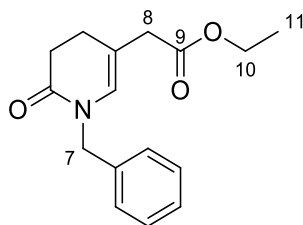
HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 212.128120 found: 212.128116

IR: ν (cm^{-1}): 1716 (C=O), 1674 (C=O)

R_f: EP/EtOAc 5/5 = 0.24

General procedure I:

In an oven-dried flask, starting enamide (1 equiv.) and xanthate (2 equiv.) were dissolved in EtOAc (3 mL/mmol of enamide), the solution was degassed 3 times with vacuum/argon cycles. The mixture was placed in a pre-heated oil bath (90°C) for 5 min. Then DLP (1.2 equiv.) was added and the solution was refluxed for 4h30. After cooling to rt, the mixture was diluted with DCM and purified directly by chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

ethyl 2-(1-benzyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acetate (114)

Prepared following the general procedure I using the starting enamide **29** (94 mg, 0.50 mmol), xanthate **105** (210 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 85/15 to 80/20) to afford **114** isolated as a colorless oil (98 mg, 72%).

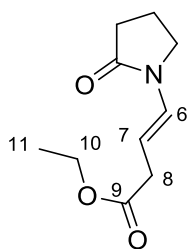
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.09 (m, 5H, **H_{Ar}**), 5.97 – 5.88 (m, 1H, **H₂**), 4.67 (s, 2H, **H₇**), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₁₀**), 2.99 (s, 2H, **H₈**), 2.62 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 2H, **H₅**), 2.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, **H₄**), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₁**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.0 (**C₉**), 168.9 (**C₅**), 137.0 (**C^{IV}_{Ar}**), 128.6 (**CH_{Ar}**), 127.5 (**CH_{Ar}**), 127.4 (**CH_{Ar}**), 127.2 (**C₂**), 112.9 (**C₃**), 60.7 (**C₁₀**), 48.8 (**C₇**), 39.0 (**C₈**), 31.0 (**C₅**), 24.2 (**C₄**), 14.1 (**C₁₁**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₂₀NO₃ [M+H]⁺: 274.143770 found: 274.143849

IR: ν (cm⁻¹): 2926 (C-H), 1732 (C=O), 1643 (C=O), 1563 (C=C)

Rf: EP/EtOAc 75/25 = 0.13

(E)-ethyl 4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-3-enoate (115)

Prepared following the general procedure **I** using the starting enamide **37** (56 mg, 0.50 mmol), xanthate **105** (210 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 75/25 to 70/30) to afford **115** isolated as a colorless oil (61 mg, 62%).

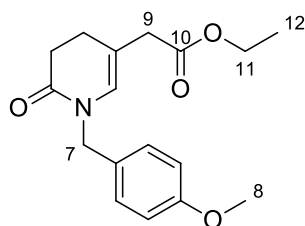
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, **H₆**), 5.03 (dt, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1H, **H₇**), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₁₀**), 3.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H₂**), 3.10 (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 2H, **H₈**), 2.53 – 2.42 (m, 2H, **H₄**), 2.18 – 2.04 (m, 2H, **H₃**), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₁**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.1 (**C₅**), 172.0 (**C₉**), 126.5 (**C₆**), 103.4 (**C₇**), 60.7 (**C₁₀**), 45.1 (**C₂**), 35.5 (**C₈**), 31.1 (**C₄**), 17.4 (**C₃**), 14.2 (**C₁₃**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₀H₁₆NO₃ [M+H]⁺: 198.112470 found: 198.112227

IR: ν (cm⁻¹): 1728 (C=O), 1653 (C=O)

R_f: EP/EtOAc 5/5 = 0.23

ethyl 2-(1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acetate (116)

Prepared following the general procedure **I** using the starting enamide **36** (109 mg, 0.50 mmol), xanthate **105** (210 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol). Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 85/15 to 75/25) to afford **116** isolated as a colorless oil (77 mg, 51%).

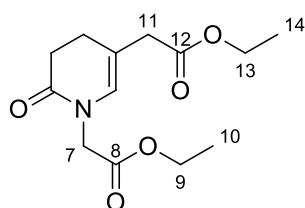
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 5.92 (s, 1H, **H₂**), 4.60 (s, 2H, **H₇**), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₁₁**), 3.79 (s, 3H, **H₈**), 2.98 (s, 2H, **H₉**), 2.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H₅**), 2.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, **H₄**), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₂**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.1 (**C₁₀**), 168.8 (**C₆**), 159.0 (**C^{IV}_{Ar}**), 129.2 (**C^{IV}_{Ar}**), 129.1 (**CH_{Ar}**), 127.1 (**C₂**), 114.0 (**CH_{Ar}**), 112.7 (**C₃**), 60.8 (**C₁₁**), 55.2 (**C₈**), 48.3 (**C₇**), 39.1 (**C₉**), 31.1 (**C₅**), 24.3 (**C₄**), 14.2 (**C₁₂**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₂NO₄ [M+H]⁺: 304.154335 found: 304.154465

IR: ν (cm⁻¹) 1724 (C=O), 1659 (C=O)

Rf: EP/EtOAc 75/25 = 0.14

diethyl 2,2'-(6-oxo-5,6-dihydropyridine-1,3(4H)-diyl)diacetate (**117**)

Prepared following the general procedure I using the starting enamide **18** (92 mg, 0.50 mmol), xanthate **105** (210 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 80/20 to 70/30) to afford **117** isolated as a colorless oil (82 mg, 61%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (s, 1H, **H**₂), 4.25 – 4.10 (m, 6H, **H**₇ + **H**₉ + **H**₁₃), 3.04 (s, 2H, **H**₁₁), 2.65 – 2.55 (m, 2H, **H**₅), 2.44 – 2.38 (m, 2H, **H**₄), 1.31 – 1.22 (m, 6H, **H**₁₀ + **H**₁₄).

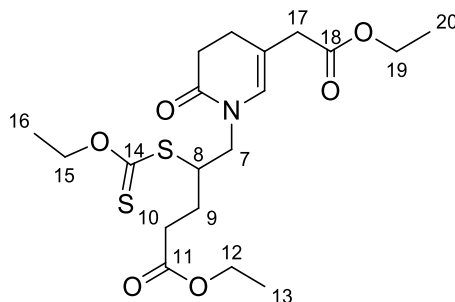
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.9 (**C**₁₂), 169.2 (**C**₆ or **C**₈), 168.6 (**C**₆ or **C**₈), 127.7 (**C**₂), 112.8 (**C**₃), 61.4 (**C**₉ or **C**₁₃), 60.8 (**C**₉ or **C**₁₃), 47.3 (**C**₇), 39.0 (**C**₁₁), 30.6 (**C**₅), 24.2 (**C**₄), 14.1 (**C**₁₀ + **C**₁₄) .

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₃H₂₀NO₅ [M+H]⁺: 270.133599 found: 270.133791

IR: ν (cm⁻¹) 1732 (C=O), 1672 (C=O)

Rf: EP/EtOAc 75/25 = 0.07

**ethyl 5-(5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)-4-
((ethoxycarbonothioyl)thio)pentanoate (**118**)**



Prepared following the general procedure I using the starting enamide **47** (69 mg, 0.50 mmol), xanthate **105** (210 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 85/15 to 75/25) to afford **118** isolated as a colorless oil (86 mg, 40%).

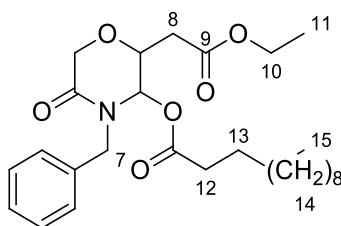
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.10 (s, 1H, **H**₂), 4.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, **H**₁₅), 4.20 – 4.07 (m, 4H, **H**₁₂ + **H**₁₉), 4.02 – 3.93 (m, 2H, **H**₈ + **H**₇), 3.50 – 3.41 (m, 1H, **H**₇), 3.05 (s, 2H, **H**₁₇), 2.60 – 2.50 (m, 3H, **H**₅ + **H**₁₀), 2.48 – 2.40 (m, 1H, **H**_{10'}), 2.40 – 2.30 (m, 2H, **H**₄), 2.15 – 2.04 (m, 1H, **H**₉), 1.89 – 1.76 (m, 1H, **H**_{9'}), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H**₁₆), 1.26 (2 t, *J* = 7.1 Hz, 6H, **H**₁₃ + **H**₂₀).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 213.3 (**C**₁₄), 172.6 (**C**₁₁), 171.0 (**C**₁₈), 169.2 (**C**₆), 127.5 (**C**₂), 112.8 (**C**₃), 70.3 (**C**₁₅), 60.8 (**C**₁₉), 60.5 (**C**₁₂), 49.5 (**C**₈), 48.7 (**C**₇), 39.1 (**C**₁₇), 31.5 (**C**₅ or **C**₁₀), 31.1 (**C**₅ or **C**₁₀), 26.0 (**C**₉), 24.1 (**C**₄), 14.2 (**C**₁₃ + **C**₂₀), 13.7 (**C**₁₆).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₉H₃₀NO₆S₂ [**M**+**H**]⁺: 432.150906 found: 432.151189

IR: ν (cm⁻¹): 2923 (C-H), 1763 (C=O), 1683 (C=O), 1663 (C=O)

Rf: EP/EtOAc 5/5 = 0.44

4-benzyl-2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-oxomorpholin-3-yl dodecanoate (119**)**

Prepared following the general procedure **I** using the starting enamide **23** (189 mg, 1.0 mmol), xanthate **105** (420 mg, 2.0 mmol), EtOAc (3.0 mL) and DLP (478 mg, 1.2 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 90/10 to 85/15) to afford **119** isolated as a colorless oil (*trans* isomer: 124 mg, 26% and *cis* isomer: 105 mg, 22%).

Trans:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.21 (m, 5H, **H_{Ar}**), 5.93 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, **H₂**), 4.99 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H₇**), 4.31 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, **H₅**), 4.26 – 4.20 (m, 2H, **H₃** + **H_{7'}**), 4.11 (qd, *J* = 7.1, 3.2 Hz, 2H, **H₁₀**), 2.57 (dd, *J* = 15.7, 8.6 Hz, 1H, **H₈**), 2.38 (dd, *J* = 15.7, 5.1 Hz, 1H, **H_{8'}**), 2.27 – 2.08 (m, 2H, **H₁₂**), 1.59 – 1.49 (m, 2H, **H₁₃**), 1.26 (s br, 16H, **H₁₄**), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₁**), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, **H₁₅**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (**C=O**), 169.2 (**C=O**), 167.6 (**C=O**), 136.0 (**C^{IV}_{Ar}**), 128.7 (**CH_{Ar}**), 128.4 (**CH_{Ar}**), 127.8 (**CH_{Ar}**), 79.0 (**C₂**), 72.3 (**C₃**), 64.9 (**C₅**), 61.1 (**C₁₀**), 47.0 (**C₇**), 35.3, 33.9 (**C₁₂**), 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 24.5 (**C₁₃**), 22.7, 14.1 (**C₁₅**), 14.0 (**C₁₁**).

Rf: EP/EtOAc 8/2 = 0.41

Cis:

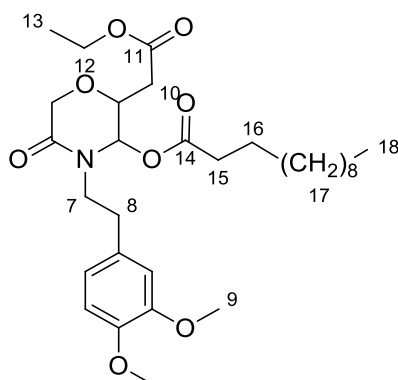
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.25 (m, 5H, **H_{Ar}**), 6.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, **H₂**), 4.94 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H₇**), 4.44 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, **H₅**), 4.30 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, **H_{5'}**), 4.28 – 4.21 (m, 2H, **H₃** + **H_{7'}**), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₁₀**), 2.51 (dd, *J* = 16.4, 8.2 Hz, 1H, **H₈**), 2.40 (dd, *J* = 16.4, 5.0 Hz, 1H, **H_{8'}**), 2.30 – 2.10 (m, 2H, **H₁₂**), 1.60 – 1.49 (m, 2H, **H₁₃**), 1.27 (s, 16H, **H₁₄**), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₁**), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, **H₁₅**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (**C=O**), 169.4 (**C=O**), 166.8 (**C=O**), 136.1 (**C^{IV}_{Ar}**), 128.7 (**CH_{Ar}**), 128.4 (**CH_{Ar}**), 127.8 (**CH_{Ar}**), 77.6 (**C₂**), 72.5 (**C₃**), 68.0 (**C₅**), 61.1 (**C₁₀**), 47.7 (**C₇**), 35.7, 33.8 (**C₁₂**), 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 24.6 (**C₁₃**), 22.6, 14.1 (**C₁₅**), 14.0 (**C₁₁**).

Rf: EP/EtOAc 8/2 = 0.32

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₇H₄₁NNaO₆ [M+Na]⁺: 498.282609 found: 498.282760

IR: ν (cm⁻¹): 2922 (C-H), 2852 (C-H), 1735 (C=O), 1672 (C=O)

4-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-oxomorpholin-3-yl dodecanoate (120**)**

Prepared following the general procedure **I** using the starting enamide **24** (158 mg, 0.60 mmol), xanthate (253 mg, 1.2 mmol), EtOAc (2.0 mL) and DLP (287 mg, 0.72 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 85/15 to 75/25) to afford **120** isolated as a colorless oil (184 mg, 56% mixture of diastereomers ratio *trans*:*cis* 55:45).

Trans:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.85 – 6.69 (m, 3H, **H_{Ar}**), 5.90 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, **H₂**), 4.25 – 4.11 (m, 5H, **H₃** + **H₅** + **H₁₂**), 4.08 – 3.95 (m, 1H, **H₇**), 3.88 (s, 3H, **H₉**), 3.86 (s, 3H, **H_{9'}**), 3.23 – 3.12 (m, 1H, **H_{7'}**), 2.95 – 2.87 (m, 1H, **H₈**), 2.83 – 2.73 (m, 1H, **H_{8'}**), 2.53 (dd, *J* = 15.7, 8.6 Hz, 1H, **H₁₀**), 2.41 – 2.29 (m, 3H, **H_{10'}** + **H₁₅**), 1.68 – 1.59 (m, 2H, **H₁₆**), 1.36 – 1.20 (m, 21H, **H₁₃** + **H₁₇**), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, **H₁₈**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.2 (**C=O**), 169.3 (**C=O**), 167.6 (**C=O**), 149.0 (**C^{IV}_{Ar}**), 147.8 (**C^{IV}_{Ar}**), 130.4 (**C^{IV}_{Ar}**), 120.9 (**CH_{Ar}**), 111.9 (**CH_{Ar}**), 111.3 (**CH_{Ar}**), 79.9 (**C₂**), 72.2 (**C₃**), 64.8 (**C₅**), 61.2 (**C₁₂**), 55.9 (**C₉**), 45.4 (**C₇**), 35.3 (**C₁₀**), 34.2 (**C₁₅**), 33.2 (**C₈**), 31.9 (**CH₂**), 29.6 (**CH₂**), 29.4 (**CH₂**), 29.3 (**CH₂**), 29.2 (**CH₂**), 29.1 (**CH₂**), 24.7 (**CH₂**), 22.6 (**CH₂**), 14.1 (**C₁₃** + **C₁₈**).

Rf: EP/EtOAc 5/5 = 0.34

Cis:

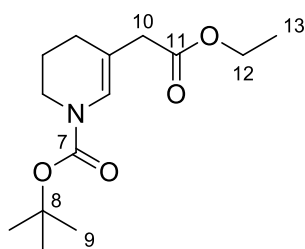
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 – 6.71 (m, 3H, **H_{Ar}**), 5.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, **H₂**), 4.37 – 4.11 (m, 5H, **H₃** + **H₅** + **H₁₂**), 4.02 – 3.93 (m, 1H, **H₇**), 3.89 (s, 3H, **H₉**), 3.86 (s, 3H, **H_{9'}**), 3.25 – 3.14 (m, 1H, **H_{7'}**), 2.97 – 2.86 (m, 1H, **H₈**), 2.85 – 2.72 (m, 1H, **H_{8'}**), 2.52 (dd, *J* = 16.3, 7.8 Hz, 1H, **H₁₀**), 2.41 – 2.35 (m, 3H, **H_{10'}** + **H₁₅**), 1.75 – 1.53 (m, 2H, **H₁₆**), 1.37 – 1.15 (m, 21H, **H₁₃** + **H₁₇**), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, **H₁₈**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (**C=O**), 169.3 (**C=O**), 166.9 (**C=O**), 149.0 (**C^{IV}_{Ar}**), 147.8 (**C^{IV}_{Ar}**), 130.6 (**C^{IV}_{Ar}**), 120.9 (**CH_{Ar}**), 111.9 (**CH_{Ar}**), 111.3 (**CH_{Ar}**), 78.2 (**C₂**), 72.2 (**C₃**), 68.0 (**C₅**), 61.1 (**C₁₂**), 55.8 (**C₉**), 46.7 (**C₇**), 35.7 (**C₁₀**), 34.1 (**C₁₅**), 33.4 (**C₈**), 31.9 (**CH₂**), 29.6 (**CH₂**), 29.4 (**CH₂**), 29.3 (**CH₂**), 29.2 (**CH₂**), 29.1 (**CH₂**), 24.8 (**CH₂**), 22.7 (**CH₂**), 14.1 (**C₁₃** + **C₁₈**).

Rf: EP/EtOAc 5/5 = 0.27

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₃₀H₄₇NNaO₈ [M+Na]⁺: 572.319388 found: 572.318643

IR: ν (cm⁻¹): 2924 (C-H), 2864 (C-H), 1736 (C=O), 1680 (C=O)

***tert*-butyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (**121**)**

Prepared following the general procedure **I** using the starting enamide **30** (93 mg, 0.51 mmol), xanthate **105** (210 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

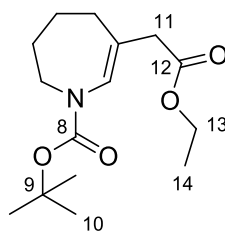
Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 98/2 to 97/3) to afford **121** isolated as a colorless oil (88 mg, 64%).

¹H NMR (rotamers) (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82 (br s, 0.4H, **H₂**), 6.67 (br s, 0.6H, **H_{2'}**), 4.23 – 4.06 (m, 2H, **H₁₂**), 3.58 – 3.43 (m, 2H, **H₆**), 2.97 (s, 2H, **H₁₀**), 2.06 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, **H₄**), 1.88 – 1.77 (m, 2H, **H₅**), 1.48 (s, 9H, **H₉**), 1.33 – 1.21 (m, 3H, **H₁₃**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (**C₁₁**), 152.4 (**C₇**), 123.9 (**C₂**), 110.7 (**C₃**), 80.6 (**C₈**), 60.6 (**C₁₂**), 41.9 (**C₆**), 40.8 (**C₁₀**), 28.3 (**C₉**), 25.3 (**C₄**), 21.5 (**C₅**), 14.2 (**C₁₃**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₂₄NO₄ [M+H]⁺: 270.169985 found: 270.170411

R_f: EP/EtOAc 75/25 = 0.62

***tert*-butyl 6-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-azepine-1-carboxylate (**122**)**

Prepared following the general procedure I using the starting enamide **48** (198 mg, 1.0 mmol), xanthate **105** (420 mg, 2.0 mmol), EtOAc (3.0 mL) and DLP (478 mg, 1.2 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 97/3 to 95/5) to afford **122** isolated as a colorless oil (173 mg, 61%).

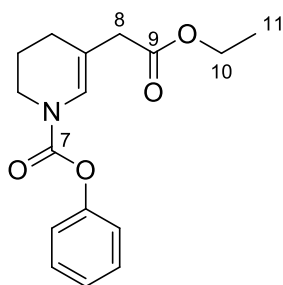
¹H NMR (rotamers) (400 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (br s, 0.4H, **H**₂), 6.37 (br s, 0.4H, **H**_{2'}), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**₁₃), 3.68 – 3.59 (m, 2H, **H**₇), 2.97 (s, 2H, **H**₁₁), 2.31 – 2.18 (m, 2H, **H**₄), 1.84 – 1.67 (m, 4H, **H**₅ + **H**₆), 1.47 (s, 9H, **H**₁₀), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H**₁₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (**C**₁₂), 153.7 (**C**₈), 129.7 (**C**₂), 120.9 (**C**₃), 80.4 (**C**₉), 60.6 (**C**₁₃), 46.9 (**C**₇), 42.9 (**C**₁₁), 30.8 (**C**₄), 28.3 (**C**₁₀), 28.1 (**C**₆), 24.2 (**C**₅), 14.2 (**C**₁₄)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₂₆NO₄ [M+H]⁺: 284.185635 found: 284.185824

IR v_{max} 1762 (C=O), 1682 (C=O)

R_f: EP/EtOAc 85/15 = 0.27

phenyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (123)

Prepared following the general procedure **I** using the starting enamide **33** (102 mg, 0.50 mmol), xanthate (210 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 95/5 to 90/10) to afford **123** isolated as a colorless oil (82 mg, 57%).

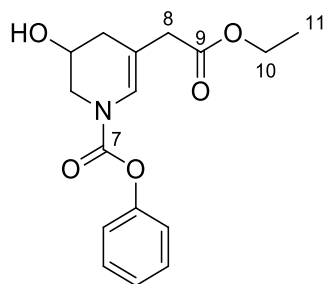
¹H NMR (rotamers) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 6.94 (br s, 0.6H, **H₂**), 6.87 (br s, 0.4H, **H_{2'}**), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₁₀**), 3.81 – 3.74 (m, 0.8H, **H₆**), 3.71 – 3.64 (m, 1.2H, **H_{6'}**), 3.03 (s, 2H, **H₈**), 2.15 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, **H₄**), 1.93 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H, **H₅**), 1.30 – 1.21 (m, 3H, **H₁₁**).

¹³C NMR (rotamers) (101 MHz, CDCl₃) δ 171.5/171.6 (**C₉**), 152.0/151.5 (**C₇**), 151.1/151.0 (**C^{IV}_{Ar}**), 129.3 (**CH_{Ar}**), 125.5 (**CH_{Ar}**), 123.5/123.2 (**C₂**), 121.7/121.6 (**CH_{Ar}**), 113.4/112.8 (**C₃**), 60.7/60.6 (**C₁₀**), 42.4/41.9 (**C₆**), 40.8/40.7 (**C₈**), 25.3/25.0 (**C₄**), 21.6/21.4 (**C₅**), 14.2 (**C₁₁**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₂₀NO₄ [M+H]⁺: 290.138685 found: 290.138613

IR: ν (cm⁻¹) 1716 (C=O), 1674 (C=O)

Rf: EP/EtOAc 85/15 = 0.22

phenyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3-hydroxy-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (124)

Prepared following the general procedure **I** using the starting enamide **49** (110 mg, 0.50 mmol), xanthate (210 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 85/15 to 75/25) to afford **124** isolated as a colorless oil (63 mg, 41%).

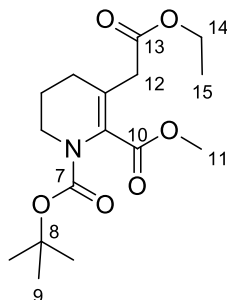
¹H NMR (rotamers) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.33 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.25 – 7.20 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.16 – 7.10 (m, 2H, **H_{Ar}**), 6.99 (br s, 0.55H, **H₂**), 6.93 (br s, 0.45H, **H_{2'}**), 4.27 (br s, 1H, **H₅**), 4.21 – 4.11 (m, 2H, **H₁₀**), 3.95 (ddd, *J* = 12.7, 5.1, 1.8 Hz, 0.45H, **H_{6a}**), 3.81 (ddd, *J* = 13.0, 5.4, 1.8 Hz, 0.55H, **H_{6a'}**), 3.67 – 3.52 (m, 1H, **H_{6b}**), 3.06 (s, 2H, **H₈**), 2.48 (dd, *J* = 17.0, 4.0 Hz, 1H, **H₄**), 2.41 (br s, 0.45H, **OH**), 2.30 (br s, 0.55H, **OH'**), 2.22 – 2.13 (m, 1H, **H_{4'}**), 1.28 (td, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 3H, **H₁₁**).

¹³C NMR (rotamers) (101 MHz, CDCl₃) δ 171.8/171.7 (**C₉**), 152.5/151.9 (**C₇**), 150.95/150.86 (**C₃^{IV}_{Ar}**), 129.4 (**CH_{Ar}**), 125.7 (**CH_{Ar}**), 123.7/123.3 (**C₂**), 121.6/121.5 (**CH_{Ar}**), 109.0 (**C₃**), 62.8 (**C₅**), 61.0 (**C₁₀**), 48.2/47.7 (**C₆**), 40.1/39.9 (**C₈**), 33.8/33.6 (**C₄**), 14.2 (**C₁₁**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₂₀NO₅ [M+H]⁺: 306.133599 found: 306.133786

IR: ν (cm⁻¹): 1716 (C=O), 1242 (O-H), 1070 (C-OH)

R_f: EP/EtOAc 6/4 = 0.22

1-*tert*-butyl 2-methyl 3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5,6-dihydropyridine-1,2(4*H*)-dicarboxylate (125)

Prepared following the general procedure **I** using the starting enamide **50** (121 mg, 0.50 mmol), xanthate **105** (210 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 93/7 to 95/5) to afford **125** isolated as a colorless oil (41 mg, 25%).

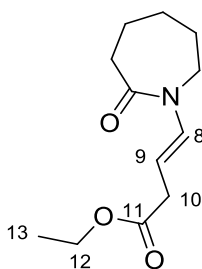
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**₁₄), 3.76 (s, 3H, **H**₁₁), 3.60 – 3.50 (m, 2H, **H**₆), 3.33 (s, 2H, **H**₁₂), 2.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, **H**₄), 1.86 – 1.79 (m, 2H, **H**₅), 1.44 (s, 9H, **H**₉), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H**₁₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (**C**₁₃), 165.2 (**C**₁₀), 153.0 (**C**₇), 130.0 (**C**₃), 125.6, (**C**₂) 81.6 (**C**₈), 60.8 (**C**₁₄), 52.0 (**C**₁₁), 42.7 (**C**₆), 38.1 (**C**₁₂), 29.1 (**C**₄), 28.1 (**C**₉), 23.1 (**C**₅), 14.2 (**C**₁₅).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₂₆NO₆ [M+H]⁺: 328.175464 found: 328.176091

IR: ν (cm⁻¹) 1731 (C=O), 1702 (C=O)

R_f: EP/EtOAc 85/15 = 0.17

(E)-ethyl 4-(2-oxoazepan-1-yl)but-3-enoate (126)

Prepared following the general procedure I using the starting enamide **38** (70 mg, 0.50 mmol), xanthate **105** (210 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 85/15 to 75/25) to afford **126** isolated as a colorless oil (80 mg, 71%).

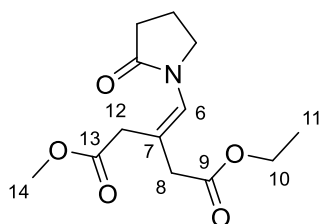
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, **H₈**), 5.13 (dt, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H, **H₉**), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₁₂**), 3.63 – 3.56 (m, 2H, **H₂**), 3.10 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H, **H₁₀**), 2.65 – 2.58 (m, 2H, **H₆**), 1.79 – 1.60 (m, 6H, **H₃** + **H₄** + **H₅**), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₃**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (**C₇**), 172.2 (**C₁₁**), 129.4 (**C₈**), 102.3 (**C₉**), 60.6 (**C₁₂**), 45.3 (**C₂**), 37.1 (**C₆**), 35.6 (**C₁₀**), 29.4 (**C₃**), 27.3 (**C₄**), 23.4 (**C₅**), 14.1 (**C₁₃**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₂₀NO₃ [M+H]⁺: 226.143770 found: 226.143888

IR: ν (cm⁻¹) 1690 (C=O), 1652 (C=O)

R_f: EP/EtOAc 75/25 = 0.14

(E)-1-ethyl 5-methyl 3-((2-oxopyrrolidin-1-yl)methylene)pentanedioate (127)

mixture E / Z

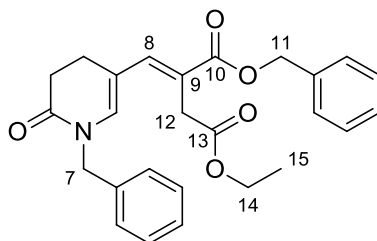
Prepared following the general procedure I using the starting enamide 115 (99 mg, 0.50 mmol), xanthate 106 (198 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 60/40 to 50/50) to afford 127 isolated as a colorless oil (26 mg, 19%, mixture of isomers).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H, **H₆**), 4.21 – 4.07 (m, 2H, **H₁₀**), 3.79 – 3.64 (m, 5H, **H₂** + **H₁₄**), 3.31 (d, J = 5.3 Hz, 2H, **H₈** or **H₁₂**), 3.20 (d, J = 3.3 Hz, 2H, **H₈** or **H₁₂**), 2.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H, **H₄**), 2.15 – 2.05 (m, 2H, **H₃**), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H, **H₁₁**).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₃H₂₀NO₄ [M+H]⁺: 270.133599 found: 270.133587

R_f: EP/EtOAc 5/5 = 0.10

(E)-1-benzyl 4-ethyl 2-((1-benzyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methylene)succinate (128)

Prepared following the general procedure I using the starting enamide 52 (348 mg, 1.0 mmol), xanthate (420 mg, 2.0 mmol), EtOAc (3.0 mL) and DLP (478 mg, 1.2 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 85/15 to 75/25) to afford 128 isolated as a colorless oil (152 mg, 35%).

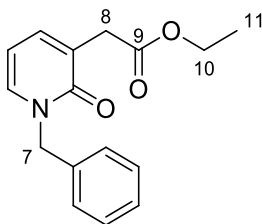
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.11 (m, 11H, **H_{Ar}** + **H₂**), 6.50 (s, 1H, **H₈**), 5.18 (s, 2H, **H₁₁**), 4.71 (s, 2H, **H₇**), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₁₄**), 3.46 (s, 2H, **H₁₂**), 2.64 (s, 4H, **H₄** + **H₅**), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₅**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.1 (**C₁₃**), 168.7 (**C₆**), 167.5 (**C₁₀**), 140.5 (**C₂**), 136.5 (**C^{IV}_{Ar}**), 136.2 (**C₈**), 136.1 (**C^{IV}_{Ar}**), 128.8 (**CH_{Ar}**), 128.5 (**CH_{Ar}**), 128.13 (**CH_{Ar}**), 128.08 (**CH_{Ar}**), 127.9 (**CH_{Ar}**), 127.8 (**CH_{Ar}**), 120.5, 115.7 (**C₃**), 66.8 (**C₁₁**), 61.0 (**C₁₄**), 49.5 (**C₇**), 33.7 (**C₁₂**), 30.9 (**C₅**), 23.3 (**C₄**), 14.1 (**C₁₅**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₆H₂₈NO₅ [M+H]⁺: 434.196199 found: 434.196219

IR: ν (cm⁻¹) 1732 (C=O), 1682 (C=O), 1619 (C=C)

R_f: EP/EtOAc 6/4 = 0.51

ethyl 2-(1-benzyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)acetate (129)

Prepared following the general procedure I using the starting pyridone **45** (93 mg, 0.50 mmol), xanthate **105** (210 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 75/25 to 40/60) to afford **129** isolated as a colorless oil (83 mg, 61%).

25 mg (27%) of starting material **45** was recovered after purification.

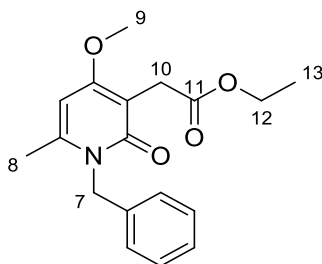
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.26 (m, 6H, **H_{Ar}** + **H₂**), 7.22 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H, **H₄**), 6.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H₃**), 5.15 (s, 2H, **H₇**), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₁₀**), 3.56 (s, 2H, **H₈**), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₁**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.2 (**C₉**), 162.2 (**C₆**), 138.2 (**C₂**), 136.3 (**C^{IV}_{Ar}**), 136.0 (**C₄**), 128.8 (**CH_{Ar}**), 128.1 (**CH_{Ar}**), 128.0 (**CH_{Ar}**), 126.8 (**C₅**), 105.7 (**C₃**), 60.8 (**C₁₀**), 52.3 (**C₇**), 36.3 (**C₈**), 14.2 (**C₁₁**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 272.128120 found: 272.128007

IR: ν (cm⁻¹): 1730 (C=O), 1651 (C=O)

Rf: EP/EtOAc 5/5 = 0.41

ethyl 2-(1-benzyl-4-methoxy-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)acetate (130)

Prepared following the general procedure I using the starting pyridone **46** (150 mg, 0.654 mmol), xanthate **105** (271 mg, 1.30 mmol), EtOAc (2.2 mL) and DLP (311 mg, 0.78 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 75/25 to 40/60) to afford **130** isolated as a colorless oil (80 mg, 39%).

14 mg (10%) of starting material **46** was recovered after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.22 (m, 3H, **H_{Ar}**), 7.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 5.94 (s, 1H, **H₃**), 5.34 (s, 2H, **H₇**), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₁₂**), 3.83 (s, 3H, **H₉**), 3.61 (s, 2H, **H₁₀**), 2.28 (s, 3H, **H₈**), 1.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₃**).

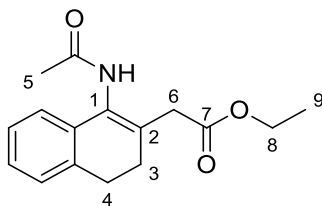
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (**C₁₁**), 164.1 (**C₆**), 163.9 (**C₄**), 146.0 (**C₂**), 136.7 (**C_{IV}_{Ar}**), 128.7 (**CH_{Ar}**), 127.2 (**CH_{Ar}**), 126.4 (**CH_{Ar}**), 105.1 (**C₅**), 95.5 (**C₃**), 60.4 (**C₁₂**), 55.7 (**C₉**), 47.2 (**C₇**), 29.6 (**C₁₀**), 21.0 (**C₈**), 14.2 (**C₁₃**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₂₂NO₄ [M+H]⁺: 316.154335 found: 316.154606

IR: ν (cm⁻¹): 2930 (C-H), 1732 (C=O), 1672 (C=O), 1644 (C=C), 1563

R_f: EP/EtOAc 5/5 = 0.25

Mp: 94-95°C

ethyl 2-(1-acetamido-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)acetate (**131**)

Prepared following the general procedure I using the starting enamide **53** (94 mg, 0.50 mmol), xanthate **105** (210 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 70/30 to 50/50) to afford **131** isolated as a white solid (87 mg, 64%).

¹H NMR (rotamers) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.06 (m, 4H, **H_{Ar}**), 6.71 (s, 0.35H, **NH min**), 4.16 (qd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 2H, **H₈**), 3.36 (s, 0.75H, **H₆ min**), 3.27 (s, 1.25H, **H₆ maj**), 2.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, **H₃**), 2.46 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, **H₄**), 2.20 (s, 1.87H, **H₅ maj**), 1.83 (s, 1.13H, **H₅ min**), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₉**)

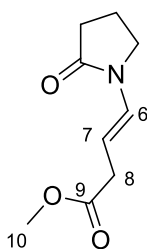
¹³C NMR (rotamers) (101 MHz, CDCl₃) δ 173.8 (**C=O min**), 171.3 (**C=O maj**), 170.2 (**C=O min**), 169.1 (**C=O maj**), 135.7 (**C^{IV}_{Ar} min**), 135.5 (**C^{IV}_{Ar} maj**), 133.0 (**C^{IV}_{Ar} min**), 132.1 (**C^{IV}_{Ar} maj**), 131.5 (**C₁ or C₂ min**), 130.8 (**C₁ or C₂ min**), 130.1 (**C₁ or C₂ maj**), 129.1 (**C₁ or C₂ maj**), 127.9 (**CH_{Ar} min**), 127.6 (**CH_{Ar} min**), 127.41 (**CH_{Ar} maj**), 127.36 (**CH_{Ar} maj**), 126.9 (**CH_{Ar} min**), 126.4 (**CH_{Ar} maj**), 122.5 (**CH_{Ar} min**), 122.4 (**CH_{Ar} maj**), 61.1 (**C₈ min**), 61.0 (**C₈ maj**), 39.1 (**C₆ maj**), 38.4 (**C₆ min**), 28.4 (**C₃ maj**), 28.0 (**C₃ min**), 27.5 (**C₄ maj**), 27.3 (**C₄ min**), 23.2 (**C₅ maj**), 20.2 (**C₅ min**), 14.2 (**C₉ min + maj**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₂₀NO₃ [M+H]⁺: 274.143770 found: 274.143607

IR: ν (cm⁻¹): 3244 (N-H), 1725 (C=O), 1641 (C=O)

R_f: EP/EtOAc 5/5 = 0.16

Mp: 107-109 °C

(E)-methyl 4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-3-enoate (132)

Prepared following the general procedure **I** using *N*-vinylpyrrolidone **37** (56 mg, 0.50 mmol), xanthate **106** (195 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 75/25 to 60/40) to afford **132** isolated as a white solid (41 mg, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, **H₆**), 5.02 (dt, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1H, **H₇**), 3.69 (s, 3H, **H₁₀**), 3.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H₂**), 3.11 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 2H, **H₈**), 2.48 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, **H₄**), 2.18 – 2.06 (m, 2H, **H₃**).

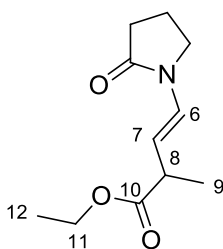
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.1 (**C₅**), 172.4 (**C₉**), 126.6 (**C₆**), 103.2 (**C₇**), 51.9 (**C₁₀**), 45.1 (**C₂**), 35.3 (**C₈**), 31.1 (**C₄**), 17.4 (**C₃**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₉H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 184.096820 found: 184.096651

IR: *ν* (cm⁻¹): 2952 (C-H), 1724 (C=O), 1686 (C=O), 1661 (C=C)

R_f: EP/EtOAc 6/4 = 0.12

Mp: < 40°C

(E)-ethyl 2-methyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-3-enoate (133)

Prepared following the general procedure **I** using *N*-vinylpyrrolidone 37 (56 mg, 0.50 mmol), xanthate 107 (222 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 75/25 to 65/35) to afford 133 isolated as a colorless oil (79 mg, 72%).

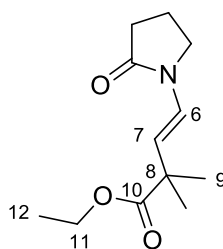
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, **H**₆), 5.02 (dd, *J* = 14.5, 8.4 Hz, 1H, **H**₇), 4.13 (qd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2H, **H**₁₁), 3.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H**₂), 3.17 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H, **H**₈), 2.48 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, **H**₄), 2.14 – 2.05 (m, 2H, **H**₃), 1.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H**₉), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H**₁₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.9 (**C**₁₀), 173.1 (**C**₅), 124.9 (**C**₆), 110.8 (**C**₇), 60.6 (**C**₁₁), 45.1 (**C**₂), 40.8 (**C**₈), 31.1 (**C**₄), 18.1 (**C**₉), 17.4 (**C**₃), 14.1 (**C**₁₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₁H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 212.128120 found: 212.128116

IR: ν (cm⁻¹): 1716 (C=O), 1674 (C=O)

Rf: EP/EtOAc 5/5 = 0.24

(E)-ethyl 2,2-dimethyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-3-enoate (134)

Prepared following the general procedure I using *N*-vinylpyrrolidone 37 (56 mg, 0.50 mmol), xanthate 108 (236 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 75/25 to 65/35) to afford 134 isolated as a colorless oil (42 mg, 39%) and side product 135 as a colorless oil (40 mg, 19%).

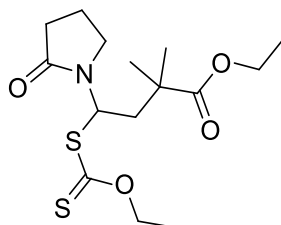
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H₆**), 5.17 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H₇**), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₁₁**), 3.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H₂**), 2.49 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, **H₄**), 2.17 – 2.01 (m, 2H, **H₃**), 1.35 (s, 6H, **H₉**), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₁₂**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 176.5, (**C₁₀**) 173.2 (**C₅**), 122.9 (**C₆**), 116.8 (**C₇**), 60.7 (**C₁₁**), 45.2 (**C₂**), 42.8 (**C₈**), 31.2 (**C₄**), 25.4 (**C₉**), 17.4 (**C₃**), 14.1 (**C₁₂**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₂₀NO₃ [M+H]⁺: 226.143770 found: 226.143487

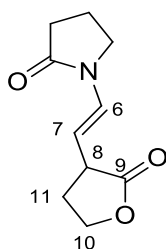
IR: ν (cm⁻¹): 2926 (C-H), 1731 (C=O), 1683 (C=O), 1515 (C=C)

Rf: EP/EtOAc 5/5 = 0.14

ethyl 4-((ethoxycarbonothioyl)thio)-2,2-dimethyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanoate (135)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₂₅NNaO₄S₂ [M+Na]⁺: 370.111721 found: 370.111767

Rf: EP/EtOAc 5/5 = 0.22

(E)-1-(2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)vinyl)pyrrolidin-2-one (136)

Prepared following the general procedure I using *N*-vinylpyrrolidone 37 (56 mg, 0.50 mmol), xanthate 111 (207 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 50/50 to 25/75) to afford 136 isolated as a colorless oil (70 mg, 71%).

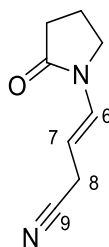
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, **H₆**), 5.01 (dd, *J* = 14.6, 6.9 Hz, 1H, **H₅**), 4.41 (td, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H, **H₁₀**), 4.30 – 4.20 (m, 1H, **H_{10'}**), 3.55 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, **H₂**), 3.36 – 3.23 (m, 1H, **H₈**), 2.56 – 2.45 (m, 3H, **H₄** + **H₁₁**), 2.27 – 2.17 (m, 1H, **H_{11'}**), 2.16 – 2.08 (m, 2H, **H₃**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 177.6 (**C₉**), 173.3 (**C₅**), 126.8 (**C₆**), 105.8 (**C₇**), 66.6 (**C₁₀**), 45.1 (**C₂**), 40.7 (**C₈**), 31.1 (**C₄**), 29.6 (**C₁₁**), 17.4 (**C₃**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₀H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 196.096820 found: 196.096790

IR: ν (cm⁻¹): 2919 (C-H), 1762 (C=O), 1683 (C=O), 1661 (C=C)

R_f: EP/EtOAc 1/3 = 0.11

(E)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-3-enenitrile (137)

Prepared following the general procedure I using *N*-vinylpyrrolidone **37** (56 mg, 0.50 mmol), xanthate **112** (162 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 60/40 to 40/60) to afford **137** isolated as a beige solid (45mg, 60%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, **H**₆), 4.83 (dt, *J* = 14.0, 6.6 Hz, 1H, **H**₇), 3.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H**₂), 3.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, **H**₈), 2.51 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H**₄), 2.19 – 2.07 (m, 2H, **H**₃).

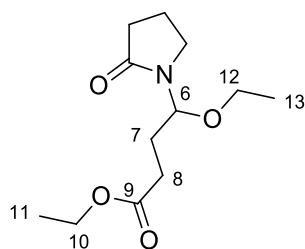
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (**C**₅), 128.2 (**C**₆), 117.7 (**C**₉), 98.8 (**C**₇), 45.0 (**C**₂), 30.9 (**C**₅), 18.5 (**C**₈), 17.4 (**C**₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₈H₁₁N₂O [M+H]⁺: 151.086589 found: 151.086535

IR: ν (cm⁻¹): 2954 (C-H), 2240 (CN), 1690 (C=O), 1652 (C=C)

R_f: EP/EtOAc 6/4 = 0.03

Mp: 75-78°C

ethyl 4-ethoxy-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanoate (138)

Prepared following a variation of the general procedure **I** using *N*-vinylpyrrolidone **37** (56 mg, 0.50 mmol), xanthate **105** (210 mg, 1.0 mmol), EtOAc (1.5 mL), EtOH (300 μ L, 5.0 mmol, 10 equiv.) and DLP (239 mg, 0.60 mmol).

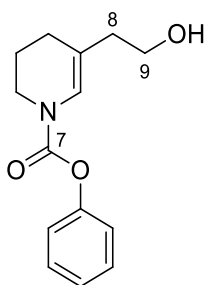
Purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 70/30 to 60/40) to afford **138** isolated as a colorless oil (26 mg, 51%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.25 (t, J = 6.8 Hz, 1H, **H₆**), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H, **H₁₀**), 3.48 – 3.30 (m, 4H, **H₂** + **H₁₂**), 2.48 – 2.37 (m, 3H, **H₄** + **H₈**), 2.34 – 2.25 (m, 1H, **H_{8'}**), 2.11 – 1.98 (m, 3H, **H₃** + **H₇**), 1.89 – 1.80 (m, 1, **H_{7'}**), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, **H₁₁**), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H, **H₁₃**).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.9 (**C₅**), 172.7 (**C₉**), 80.2 (**C₆**), 63.5 (**C₁₂**), 60.5 (**C₁₀**), 41.1 (**C₂**), 31.6 (**C₄**), 30.1 (**C₈**), 27.9 (**C₇**), 18.2 (**C₃**), 14.9 (**C₁₃**), 14.2 (**C₁₁**).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$: 266.136279 found: 266.136185

R_f: EP/EtOAc 5/5 = 0.19

phenyl 5-(2-hydroxyethyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (**139**)

In an oven-dried flask filed with argon, ester **123** (55 mg, 0.19 mmol) was dissolved in THF (1.5 mL) and LAH (80 mg, 11 equiv) was added at 0°C. The mixture was stirred at rt for 16h and then refluxed for 3h (reaction monitored by TLC using EP/EtOAc 5/5 as eluent). After cooling at 0°C, the mixture was hydrolysed with 0.5 mL of water, filtered on a pad of celite and rinsed with DCM.

The crude mixture was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 50/50) to afford **139** isolated as a colorless oil (31 mg, 66%).

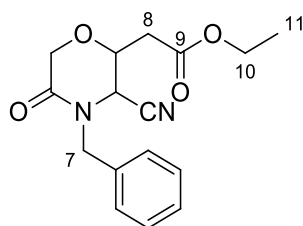
¹H NMR (rotamers) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 6.89 (br s, 0.6H, **H₂**), 6.82 (br s, 0.4H, **H_{2'}**), 3.85 – 3.60 (m, 4H, **H₆** + **H₉**), 2.30 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, **H₈**), 2.09 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, **H₄**), 1.98 – 1.85 (m, 2H, **H₅**), 1.55 (br s, 1H).

¹³C NMR (rotamers) (101 MHz, CDCl₃) δ 152.0/151.5 (**C^{IV}_{Ar}** or **C₇**), 151.14/151.06 (**C^{IV}_{Ar}** or **C₇**), 129.3 (**CH_{Ar}**), 125.5 (**CH_{Ar}**), 122.1/121.8 (**C₂**), 121.7/121.6 (**CH_{Ar}**), 116.5/115.9 (**C₃**), 60.5/60.4 (**C₉**), 42.5/42.1 (**C₆**), 38.5/38.4 (**C₈**), 24.9/24.7 (**C₄**), 21.7/21.5 (**C₅**).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 248.128120 found: 248.127933

IR: ν (cm⁻¹): 3112 (br, O-H), 2933 (C-H), 1715 (C=O), 1260 (O-H), 1043 (C-OH)

Rf: EP/EtOAc 6/4 = 0.36

ethyl 2-(4-benzyl-3-cyano-5-oxomorpholin-2-yl)acetate (**140**)

In an oven-dried flask filed with argon, starting material **119** (40 mg, 0.084 mmol) was dissolved in DCM (0.5 mL), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ and TMS-CN were successively added at 0°C and the mixture was stirred at rt for 30 min. Then the reaction was quenched with water, extracted with DCM, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude mixture was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 85/15 to 75/25) to afford **140** isolated as a colorless oil (10 mg, 39%, mixture of diastereomers 1/1).

Cis:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 5.72 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H_7), 4.51 – 4.44 (m, 1H, H_3), 4.37 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H_5), 4.32 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H_5'), 4.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_2), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{10}), 3.98 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H_7'), 2.69 (dd, $J = 16.1, 4.9$ Hz, 1H, H_8), 2.61 (dd, $J = 16.1, 7.5$ Hz, 1H, H_8'), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{11}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 168.5 (C_6), 165.3 (C_9), 134.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{IV}}$), 129.2 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 114.5 (CN), 71.8 (C_3), 66.9 (C_5), 61.5 (C_{10}), 49.7 (C_2), 47.7 (C_7), 36.1 (C_8), 14.0 (C_{11}).

Rf: EP/EtOAc 8/2 = 0.18

Trans:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 5.55 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H_7), 4.46 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, H_5), 4.36 – 4.27 (m, 2H, $\text{H}_5' + \text{H}_2$), 4.21 (td, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 1H, H_3), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{10}), 3.99 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H_7'), 2.88 (dd, $J = 17.1, 6.9$ Hz, 1H, H_8), 2.68 (dd, $J = 17.1, 6.6$ Hz, 1H, H_8'), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{11}).

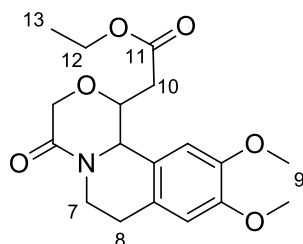
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 168.9 (C_6), 165.3 (C_9), 134.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{IV}}$), 129.2 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 114.5 (CN), 71.0 (C_3), 68.1 (C_5), 61.5 (C_{10}), 50.4 (C_2), 48.2 (C_7), 36.7 (C_8), 14.0 (C_{11}).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.133934 found: 303.134003

IR: ν (cm^{-1}): 2928 (C-H), 1732 (C=O), 1674 (C=O)

Rf: EP/EtOAc 8/2 = 0.12

ethyl 2-(10,11-dimethoxy-4-oxo-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-[1,4]oxazino[3,4-a]isoquinolin-1-yl)acetate
(141)



In an oven-dried flask filed with argon, starting material **120** (33 mg, 0.060 mmol) was dissolved in DCM (1 mL), TFA (10 μ L, 0.14 mmol, 2.3 equiv.) was added and the solution was stirred at rt for 18h. The crude mixture was diluted with DCM, washed successively with aqueous NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered, evaporated and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 50/50 to 25/75) to afford **141** isolated as a white solid (11 mg, 52%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.75 (s, 1H, H_{Ar}), 6.70 (s, 1H, H_{Ar}), 4.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_2), 4.48 – 4.42 (m, 1H, H_7), 4.38 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, H_5), 4.25 – 4.16 (m, 4H, $\text{H}_3 + \text{H}_5 + \text{H}_{13}$), 3.88 (s, 3H, H_9), 3.87 (s, 3H, H_9), 3.09 – 2.99 (m, 1H, H_7), 2.95 – 2.87 (m, 2H, $\text{H}_8 + \text{H}_{10}$), 2.84 – 2.77 (m, 1H, H_{10}), 2.76 – 2.67 (m, 1H, H_8), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.4 (C_6), 166.5 (C_{11}), 148.6 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 147.5 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 129.9 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 124.1 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 111.8 (CH_{Ar}), 109.4 (CH_{Ar}), 75.0 (C_3), 67.3 (C_5), 61.1 (C_{12}), 58.1 (C_2), 56.2 (C_9), 56.0 (C_9), 40.3 (C_7), 38.6 (C_{10}), 28.7 (C_8).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350.159814 found: 350.160181

IR: ν (cm^{-1}): 2979 (C-H), 2939 (C-H), 1717 (C=O), 1636 (C=O), 1522 (C=C)

Rf: EP/EtOAc 3/7 = 0.22

Mp: 110-112°C

Références bibliographiques

- [1] T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657–4673.
- [2] P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433–440.
- [3] M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757–771.
- [4] M. S. Kharasch, F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2468–2496.
- [5] U. Jahn, in *Radicals in Synthesis III* (Eds.: M. Heinrich, A. Gansäuer), **Springer Berlin Heidelberg**, Berlin, Heidelberg, **2011**, 323–451.
- [6] S. W. M. Crossley, C. Obradors, R. M. Martinez, R. A. Shenvi, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8912–9000.
- [7] N. Zhang, S. R. Samanta, B. M. Rosen, V. Percec, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5848–5958.
- [8] D. J. Procter, R. A. Flowers, T. Skrydstrup, *Organic Synthesis Using Samarium Diodide: A Practical Guide*, **Royal Society Of Chemistry**, Cambridge, **2010**.
- [9] C. Liu, S. Tang, D. Liu, J. Yuan, L. Zheng, L. Meng, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3638–3641.
- [10] K. L. Skubi, T. R. Blum, T. P. Yoon, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035–10074.
- [11] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- [12] T. Koike, M. Akita, *Inorg. Chem. Front.* **2014**, *1*, 562–576.
- [13] J.-P. Goddard, C. Ollivier, L. Fensterbank, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1924–1936.
- [14] S. Tang, K. Liu, C. Liu, A. Lei, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1070–1082.
- [15] A. J. Clark, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2231–2243.
- [16] M.-X. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6039–6049.
- [17] L. Yang, Q.-Y. Zheng, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2461–2464.
- [18] L. Yang, D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, J. Pan, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2628–2634.
- [19] L. Yang, C.-H. Lei, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3918–3921.
- [20] S. Tong, X. Yang, D.-X. Wang, L. Zhao, J. Zhu, M.-X. Wang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6492–6497.
- [21] A. B. Mauger, F. Irreverre, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2019–2024.
- [22] J. Yu, V. Truc, P. Riebel, E. Hierl, B. Mudryk, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 4011–4013.
- [23] S. Knapp, F. S. Gibson, Y. H. Choe, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5397–5400.
- [24] C. Alegret, A. Riera, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8661–8664.
- [25] F. Brackmann, H. Schill, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6593–6600.
- [26] C. J. Foti, D. L. Comins, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2656–2657.
- [27] F. Lepifre, S. Clavier, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6969–6975.
- [28] L. Bartali, A. Guarna, P. Larini, E. G. Occhiato, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 2152–2163.
- [29] E. G. Occhiato, A. Trabocchi, A. Guarna, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2459–2465.
- [30] E. Claveau, I. Gillaizeau, J. Blu, A. Bruel, G. Coudert, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4832–4836.
- [31] D. Mousset, I. Gillaizeau, Sabatié Andréa, P. Bouyssou, G. Coudert, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5993–5999.
- [32] C. Rossi, G. Abbiati, V. Canevari, G. Celentano, E. Magri, *Synthesis* **2006**, 299–304.
- [33] A. B. C. Simas, D. L. de Sales, K. C. Pais, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6977–6980.
- [34] C. Buon, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 701–702.
- [35] F. Lepifre, C. Buon, P. Bouyssou, G. Coudert, *Heterocyclic Commun.* **2000**, *6*, 397–402.
- [36] G. Evano, A.-C. Gaumont, C. Alayrac, I. E. Wrona, J. R. Giguere, O. Delacroix, A. Bayle, K. Jouvin, C. Theunissen, J. Gatignol, et al., *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1529–1616.
- [37] T. Kondo, A. Tanaka, S. Kotachi, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, *0*, 413–414.
- [38] A. E. Buba, M. Arndt, L. J. Gooßen, *J. Organometal. Chem.* **2011**, *696*, 170–178.
- [39] L. Gooßen, M. Blanchot, M. Arndt, K. Salih, *Synlett* **2010**, 1685–1687.
- [40] T. Ogawa, T. Kiji, K. Hayam, H. Suzuki, *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 144.
- [41] L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667–3669.

- [42] A. Klapars, K. R. Campos, C. Chen, R. P. Volante, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1185–1188.
- [43] T. Hosokawa, M. Takano, Y. Kuroki, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6643–6646.
- [44] V. I. Timokhin, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17888–17893.
- [45] G. Evano, B. Michelet, C. Zhang, *C. R. Chimie* **2017**, *20*, 648–664.
- [46] B. Gourdet, H. W. Lam, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3802–3803.
- [47] R. Sallio, M. Corpet, L. Habert, M. Durandetti, C. Gosmini, I. Gillaizeau, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1254–1259.
- [48] H. Lingua, F. Vibert, D. Mouysset, D. Siri, M. P. Bertrand, L. Feray, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3415–3422.
- [49] H. Yasui, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 373–379.
- [50] E. Romain, C. Fopp, F. Chemla, F. Ferreira, O. Jackowski, M. Oestreich, A. Perez-Luna, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11333–11337.
- [51] C. Fopp, E. Romain, K. Isaac, F. Chemla, F. Ferreira, O. Jackowski, M. Oestreich, A. Perez-Luna, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2054–2057.
- [52] T. Podona, S. Lazar, G. Coudert, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4619–4626.
- [53] R. Akué-Gédu, S. Al Akoum Ebrik, A. Witczak-Legrand, D. Fasseur, S. El Ghammarti, D. Couturier, B. Decroix, M. Othman, M. Debacker, B. Rigo, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9239–9247.
- [54] A. K. Maity, S. Roy, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2935–2941.
- [55] F. L. Galbo, E. G. Occhiato, A. Guarna, C. Faggi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6360–6368.
- [56] I. Suárez del Villar, A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 5850–5862.
- [57] S. Bertho, R. Rey-Rodriguez, C. Colas, P. Retailleau, I. Gillaizeau, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17674–17677.
- [58] E. B. Bauer, in *Iron Catalysis II* (Ed.: E. Bauer), **Springer International Publishing**, Cham, **2015**, 1–18.
- [59] H. J. H. Fenton, *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, *65*, 899–910.
- [60] F. Haber, J. Weiss, *Proc R Soc Lond A Math Phys Sci* **1934**, *147*, 332–351.
- [61] M. Fryzuk, *Nature* **2004**, *427*, 498–499.
- [62] P. A. Frey, G. H. Reed, *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 1477–1481.
- [63] B. Meunier, S. P. de Visser, S. Shaik, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947–3980.
- [64] K. S. Egorova, V. P. Ananikov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12150–12162.
- [65] “Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents,” http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf, **2008**.
- [66] D. P. de Sousa, C. J. McKenzie, in *Iron Catalysis II* (Ed.: E. Bauer), **Springer International Publishing**, Cham, **2015**, 311–356.
- [67] C. Darcel, J.-B. Sortais, in *Iron Catalysis II* (Ed.: E. Bauer), **Springer International Publishing**, Cham, **2015**, 173–216.
- [68] R. B. Bedford, P. B. Brenner, in *Iron Catalysis II* (Ed.: E. Bauer), **Springer International Publishing**, Cham, **2015**, 19–46.
- [69] M. Itazaki, H. Nakazawa, in *Iron Catalysis II* (Ed.: E. Bauer), **Springer International Publishing**, Cham, **2015**, 47–81.
- [70] B. Burcher, P.-A. R. Breuil, L. Magna, H. Olivier-Bourbigou, in *Iron Catalysis II* (Ed.: E. Bauer), **Springer International Publishing**, Cham, **2015**, 217–257.
- [71] C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217–6254.
- [72] C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293–1314.
- [73] I. Bauer, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170–3387.
- [74] R. Shang, L. Ilies, E. Nakamura, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9086–9139.
- [75] J.-L. Renaud, S. Gaillard, in *Iron Catalysis II* (Ed.: E. Bauer), **Springer International Publishing**, Cham, **2015**, 83–144.

- [76] M. Taillefer, N. Xia, A. Ouali, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 934–936.
- [77] Q. Xia, W. Chen, H. Qiu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7577–7582.
- [78] A. Lator, S. Gaillard, A. Poater, J.-L. Renaud, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5985–5990.
- [79] S. Bähn, S. Imm, L. Neubert, M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1853–1864.
- [80] A. Corma, J. Navas, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1410–1459.
- [81] S. Bräse, K. Banert, *Organic Azides: Syntheses and Applications*, **2010**.
- [82] K. Sadrerafi, E. Mason, M. Lee Jr., *Drug Des. Dev. Ther.* **2018**, *12*, 987–995.
- [83] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
- [84] S. Chiba, *Synlett* **2012**, *2012*, 21–44.
- [85] R. A. Valiulin, S. Mamidyala, M. G. Finn, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2740–2755.
- [86] C. Willgerodt, *J. prakt. Chem.* **1886**, *33*, 154.
- [87] C. Willgerodt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, *25*, 3498.
- [88] C. Hartmann, V. Meyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 426.
- [89] J. P. Brand, D. F. González, S. Nicolai, J. Waser, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 102–115.
- [90] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579–2586.
- [91] J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650–682.
- [92] V. V. Zhdankin, A. P. Krasutsky, C. J. Kuehl, A. J. Simonsen, J. K. Woodward, B. Mismash, J. T. Bolz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5192–5197.
- [93] S. Akai, T. Okuno, T. Tohma, Y. Ikita, *Heterocycles* **1996**, *42*, 47–51.
- [94] N. Fiedlerling, J. Haller, H. Schramm, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 318–319.
- [95] S. Alazet, J. Preindl, R. Simonet-Davin, S. Nicolai, A. Nanchen, T. Meyer, J. Waser, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12334–12356.
- [96] F. Wang, X. Qi, Z. Liang, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1881–1886.
- [97] A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240–1243.
- [98] G. Dagousset, A. Carboni, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4340–4343.
- [99] Y. Zhang, X. Han, J. Zhao, Z. Qian, T. Li, Y. Tang, H.-Y. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2659–2667.
- [100] Y. Xiong, Y. Sun, G. Zhang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6250–6254.
- [101] J. M. Lee, E. J. Park, S. H. Cho, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7824–7825.
- [102] X.-F. Xia, Z. Gu, W. Liu, H. Wang, Y. Xia, H. Gao, X. Liu, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 290–295.
- [103] K. Matcha, R. Narayan, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7985–7989.
- [104] L. Xu, X.-Q. Mou, Z.-M. Chen, S.-H. Wang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10676–10679.
- [105] S. Nocquet-Thibault, A. Rayar, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14205–14210.
- [106] M.-Z. Lu, C.-Q. Wang, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6110–6113.
- [107] Y.-A. Yuan, D.-F. Lu, Y.-R. Chen, H. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 534–538.
- [108] H. Li, S.-J. Shen, C.-L. Zhu, H. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10619–10626.
- [109] S. Alazet, F. Le Vaillant, S. Nicolai, T. Courant, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9501–9504.
- [110] R. Rey-Rodriguez, P. Retailleau, P. Bonnet, I. Gillaizeau, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3572–3575.
- [111] R. Rey-Rodriguez, Fonctionnalisation Directe Métallo-Catalysée de Liaison C-H d'énamides, Université d'Orléans, **2016**.
- [112] S. L. Buchwald, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586–5587.
- [113] F. Aricò, P. Tundo, *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 479–489.
- [114] R. Masuda, M. Hojo, T. Ichi, F. Adachi, K. Yoshinaga, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1983**, *16*, 143–151.
- [115] M. Hojo, T. Ichi, R. Masuda, M. Kobayashi, H. Shibano, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2209–2213.
- [116] D. P. Hari, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2190–2193.

- [117] F. L. Vaillant, M. D. Wodrich, J. Waser, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1790–1800.
- [118] G.-X. Li, C. A. Morales-Rivera, Y. Wang, F. Gao, G. He, P. Liu, G. Chen, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6407–6412.
- [119] J.-H. Li, Y. Liang, D.-P. Wang, W.-J. Liu, Y.-X. Xie, D.-L. Yin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2832–2834.
- [120] A. Shafir, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8742–8743.
- [121] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598.
- [122] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [123] M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- [124] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999.
- [125] J. R. Johansson, T. Beke-Somfai, A. Said Stålsmeden, N. Kann, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14726–14768.
- [126] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [127] J. Barluenga, M. Tomas, V. Kouznetsov, E. Rubio, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3699–3700.
- [128] I. Bosque, J. C. Gonzalez-Gomez, M. I. Loza, J. Brea, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3982–3991.
- [129] S. G. Davies, A. M. Fletcher, I. T. T. Houlsby, P. M. Roberts, J. E. Thomson, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6689–6702.
- [130] C. Yue, I. Gauthier, J. Royer, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4949–4954.
- [131] A. I. Oliva, U. Christmann, D. Font, F. Cuevas, P. Ballester, H. Buschmann, A. Torrens, S. Yenes, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1617–1619.
- [132] F. Fang, M. Vogel, J. V. Hines, S. C. Bergmeier, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3080–3091.
- [133] S. Konda, P. Rao, S. Oruganti, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 63962–63965.
- [134] C. H. Sugisaki, P. J. Carroll, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3413–3416.
- [135] S. P. Cakir, K. T. Mead, L. T. Smith, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6355–6358.
- [136] O. Martin, *Ann. Pharm. Fr.* **2007**, *65*, 5–13.
- [137] S. Knapp, C. Yang, S. Pabbaraja, B. Rempel, S. Reid, S. G. Withers, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7715–7720.
- [138] H. Umezawa, T. Aoyagi, T. Komiyama, H. Morishima, M. Hamada, *J. Antibiot.* **1974**, *12*, 963–969.
- [139] G. Vavon, P. Mottez, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1944**, *218*, 557–559.
- [140] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487–1489.
- [141] Y. Kiso, K. Yamamoto, K. Tamao, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4373–4374.
- [142] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, *0*, 144.
- [143] E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858–5859.
- [144] R. B. Bedford, M. Betham, D. W. Bruce, A. A. Danopoulos, R. M. Frost, M. Hird, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1104–1110.
- [145] A. Hedström, E. Lindstedt, P.-O. Norrby, *J. Organometal. Chem.* **2013**, *748*, 51–55.
- [146] R. B. Bedford, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1485–1493.
- [147] A. Piontek, E. Bisz, M. Szostak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11116–11128.
- [148] R. N. Shakhmaev, A. S. Sunagatullina, V. V. Zorin, *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 322–331.
- [149] S. Gangula, U. K. Neelam, S. R. Baddam, V. H. Dahanukar, R. Bandichhor, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 470–475.
- [150] T. Ollevier, H. Keipour, in *Iron Catalysis II* (Ed.: E. Bauer), **Springer International Publishing**, Cham, **2015**, 259–309.
- [151] M. Jin, L. Adak, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7128–7134.
- [152] V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731–1770.
- [153] T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169.
- [154] P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879–5918.
- [155] Z. Xue, D. He, X. Xie, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 1660–1687.
- [156] R. Poli, L. E. N. Allan, M. P. Shaver, *Prog. Polym. Sci.* **2014**, *39*, 1827–1845.

- [157] K. Zhu, J. Dunne, M. P. Shaver, S. P. Thomas, *ACS Catalysis* **2017**, 7, 2353–2356.
- [158] M. Iwasaki, N. Miki, Y. Ikemoto, Y. Ura, Y. Nishihara, *Org. Lett.* **2018**, 20, 3848–3852.
- [159] N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 7548–7564.
- [160] H. Zhou, W.-J. Chung, Y.-H. Xu, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2009**, 3472.
- [161] N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, M.-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2013**, 15, 278–281.
- [162] Y.-H. Xu, Y. K. Chok, T.-P. Loh, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1822–1825.
- [163] N. Gigant, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3304–3307.
- [164] H. Wang, L.-N. Guo, X.-H. Duan, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4358–4361.
- [165] D. Uruguchi, K. Yamamoto, Y. Ohtsuka, K. Tokuhisa, T. Yamakawa, *Applied Catalysis A: General* **2008**, 342, 137–143.
- [166] C. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 3458–3462.
- [167] H. Wang, Y. Cheng, S. Yu, *Sci. China Chem.* **2016**, 59, 195–198.
- [168] G. K. Friestad, Y. Wu, *Org. Lett.* **2009**, 11, 819–822.
- [169] H. Jiang, C. Huang, J. Guo, C. Zeng, Y. Zhang, S. Yu, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 15158–15166.
- [170] R. Ding, Z.-D. Huang, Z.-L. Liu, T.-X. Wang, Y.-H. Xu, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5617–5620.
- [171] G. Caillot, J. Dufour, M.-C. Belhomme, T. Poisson, L. Grimaud, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5887–5890.
- [172] I. Fabre, T. Poisson, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, I. Ciofini, L. Grimaud, *Catal. Sci. Technol.* **2017**, 7, 1921–1927.
- [173] T. Courant, G. Masson, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 423–427.
- [174] W. C. Zeise, *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173.
- [175] L. Chugaev, *Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3332.
- [176] B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6002–6016.
- [177] M.-P. Denieul, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5495–5498.
- [178] N. Charrier, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9443–9446.
- [179] F. Gagosz, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2655–2657.
- [180] L. Boiteau, J. Boivin, B. Quiclet-Sire, J.-B. Saunier, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2087–2098.
- [181] R. Heng, S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3396–3404.
- [182] E. Bacqué, F. Pautrat, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2003**, 5, 325–328.
- [183] P. Salomon, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2926–2929.
- [184] C. Pan, R. Chen, W. Shao, J.-T. Yu, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 9033–9039.
- [185] F. Bertrand, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1943–1946.
- [186] A. Liard, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877–5880.
- [187] J. Boivin, R. Jrad, S. Juge, V. T. Nguyen, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1645–1648.
- [188] F. Barbier, F. Pautrat, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Synlett* **2002**, 811–813.
- [189] C. Ollivier, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6496–6497.
- [190] M. Corbet, Z. Ferjančić, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3579–3582.
- [191] L. Boiteau, J. Boivin, A. Liard, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1128–1131.
- [192] R. F. Guignard, *Synlett* **2013**, 24, 157–160.
- [193] O. Cortezano-Arellano, A. Cordero-Vargas, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 602–604.
- [194] J. Chiefari, Y. K. (Bill) Chong, F. Ercole, J. Krstina, J. Jeffery, T. P. T. Le, R. T. A. Mayadunne, G. F. Meijs, C. L. Moad, G. Moad, et al., *Macromolecules* **1998**, 31, 5559–5562.
- [195] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2005**, 58, 379.
- [196] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Polymer* **2008**, 49, 1079–1131.

- [197] M. Destarac, C. Brochon, J.-M. Catala, A. Wilczewska, S. Z. Zard, *Macromol. Chem. Phys.* **2002**, *203*, 2281–2289.
- [198] M. Destarac, W. Bzducha, D. Taton, I. Gauthier-Gillaizeau, S. Z. Zard, *Macromol. Rapid Commun.* **2002**, *23*, 1049–1054.
- [199] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2012**, *65*, 985.
- [200] X. Tian, J. Ding, B. Zhang, F. Qiu, X. Zhuang, Y. Chen, *Polymers* **2018**, *10*, 318.
- [201] S. Han, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1992–1995.
- [202] S. Han, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3680–3689.
- [203] C. Poittevin, V. Liautard, R. Beniazza, F. Robert, Y. Landais, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2814–2817.
- [204] Y. M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jiménez-Montaño, L. D. Miranda, *Chem. Commun.* **2003**, *0*, 2316–2317.
- [205] P. E. Reyes-Gutiérrez, R. O. Torres-Ochoa, R. Martínez, L. D. Miranda, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388–1396.
- [206] V. Matoušek, J. Václavík, P. Hájek, J. Charpentier, Z. E. Blastik, E. Pietrasiak, A. Budinská, A. Togni, P. Beier, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 417–424.
- [207] K. Zuther, P. Mayser, U. Hettwer, W. Wu, P. Spiteller, B. L. J. Kindler, P. Karlovsky, C. W. Basse, J. Schirawski, *Mol Microbiol.* **2008**, *68*, 152–172.
- [208] M. V. Mijangos, J. González-Marrero, L. D. Miranda, P. Vincent-Ruz, A. Lujan-Montelongo, D. Olivera-Díaz, E. Bautista, A. Ortega, M. de la L. Campos-González, R. Gamez-Montaño, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2946–2949.
- [209] L. D. Miranda, E. Icelo-Ávila, Á. Rentería-Gómez, M. Pila, J. G. Marrero, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 4098–4101.
- [210] V. M. Pérez, D. Fregoso-López, L. D. Miranda, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1326–1329.
- [211] M.-G. Braun, G. Castanedo, L. Qin, P. Salvo, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4090–4093.
- [212] B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *83*, 519–551.
- [213] F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli, M. Perchinummo, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3575–3579.
- [214] V. L. Revil-Baudard, J.-P. Vors, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3531–3535.
- [215] Q. Huang, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1413–1416.
- [216] L. Jean-Baptiste, S. Yemets, R. Legay, T. Lequeux, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2352–2359.

Sylvain Bertho

Fonctionnalisation d'énamides par voie radicalaire : catalyse au fer ou application de la chimie des xanthates

Résumé :

L'objectif du projet de thèse est d'étudier l'addition d'espèces radicalaires sur des motifs de type énamide non aromatique pour accéder à une diversité moléculaire de dérivés azotés cycliques et acycliques en un minimum d'étapes *via* des réactions régio- et diastéréosélectives utilisant des conditions éco-compatibles.

Dans un premier temps, des énamides non aromatiques originaux possédant divers groupements fonctionnels ont été préparés. L'oxyazidation originale régio- et diastéréosélective d'énamides a ensuite été développée en utilisant une catalyse au fer (II) en présence de dérivés azidobenziodoxolones (ABX) originaux. Cette méthode permet notamment l'accès à des pipéridines α -azido β -esters de configuration *trans* que nous avons valorisé pour accéder à des polycycles azotés originaux.

Par la suite, une approche synthétique impliquant une catalyse au fer (II) ou du fer métallique pour fonctionnaliser la position C3 d'énamides a été développée à partir de plusieurs α -halogénocarbonyles selon un processus radicalaire. Enfin, la chimie radicalaire des xanthates a été avantageusement appliquée pour réaliser l'alkylation de cette position. Des conditions permettant d'effectuer une difonctionnalisation ont également été mises en œuvre.

Mots-clés : énamide, chimie radicalaire, catalyse au fer, azidobenziodoxolone, azidation, alkylation, xanthate

Radical functionalization of enamides: iron catalysis or application of xanthates chemistry

Abstract:

The aim of the thesis is to study the addition of radical species on non-aromatic enamide scaffolds in order to access high molecular diversity of cyclic and acyclic nitrogen-containing compounds in a restricted number of steps *via* sustainable eco-friendly regio- and diastereoselective reactions.

Firstly, non-aromatic enamides bearing different functional groups have been synthesized. Then a regio- and diastereoselective iron-catalyzed oxyazidation of enamides was developed in the presence of novel azidobenziodoxolones (ABX) derivatives under mild reaction conditions. In addition, the versatility of the *trans* α -azido β -esters piperidines was highlighted by the synthesis of various original nitrogen-containing polycycles.

Subsequently, C3 alkylation of enamides with α -halogenocarbonyles. was carried out through an iron (II)-catalysis or a metallic iron-mediated process.

Finally, radical xanthate chemistry was applied to achieve the metal-free alkylation of the C3 position of enamides or the difunctionalization of enamides in the presence of a nucleophile.

Keywords: enamide, radical chemistry, iron catalysis, azidobenziodoxolone, azidation, alkylation, xanthate



ICOA
Université d'Orléans, Pôle de chimie
BP 6759, Rue de Chartres
45067 Orléans cedex 2

