



HAL
open science

Fonctionnalisation directe métallo-catalysée de liaison C-H d'énamides

Romain Rey-Rodriguez

► **To cite this version:**

Romain Rey-Rodriguez. Fonctionnalisation directe métallo-catalysée de liaison C-H d'énamides. Autre. Université d'Orléans, 2016. Français. NNT : 2016ORLE2005 . tel-01412309

HAL Id: tel-01412309

<https://theses.hal.science/tel-01412309v1>

Submitted on 8 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ÉCOLE DOCTORALE
Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant

Institut de Chimie Organique et Analytique

THÈSE présentée par :
Romain REY-RODRIGUEZ

soutenue le : **29 Janvier 2016**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Fonctionnalisation directe métallo-catalysée
de liaison C-H d'énamides**

THÈSE dirigée par :

Mme Isabelle Gillaizeau

Professeur, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

Mme Laurence Grimaud

Chargée de recherche CNRS, ENS, Paris

M. Guillaume Prestat

Professeur, Université Paris 5 René Descartes

JURY

M. Philippe Dauban

Directeur de recherche CNRS, ICSN, Gif-sur-Yvette

M. Eric Fouquet

Professeur, Université de Bordeaux

Mme Isabelle Gillaizeau

Professeur, Université d'Orléans

Mme Laurence Grimaud

Chargée de recherche CNRS, ENS, Paris

M. Guillaume Prestat

Professeur, Université Paris 5 René Descartes

A la mémoire de mon grand-père Lucien Duflot,

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, directeur de l'institut, pour m'avoir accueilli et m'avoir permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Je tiens à remercier vivement le Professeur Isabelle Gillaizeau pour toute la confiance qu'elle m'a accordée durant ces trois années ainsi que le soutien et la bienveillance dont elle a fait part pendant cette période.

Je remercie tout particulièrement Madame Laurence Grimaud, Chargée de recherche à l'Ecole Normale Supérieure, Paris, ainsi que Monsieur Guillaume Prestat, Professeur à l'Université de Paris Descartes, pour avoir accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence le jury de ma thèse.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Eric Fouquet, Professeur à l'institut des Sciences Moléculaires, Bordeaux, ainsi que Monsieur Philippe Dauban, Professeur à l'Institut des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, de m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury.

Je souhaite vivement remercier Pascal Bouyssou, Maître de conférence, tout d'abord pour avoir été une des sources de mon envie de persévérer dans le domaine de la chimie organique ainsi que pour m'avoir soutenu et prodigué de nombreux conseils tout au long de cette thèse.

J'adresse mes remerciements les plus chaleureux aux personnes avec qui j'ai partagé ces 3 dernières années au sein de l'ICOA et qui aujourd'hui sont devenus plus que des collègues de travail : Romain Sallio, Nicolas Gigant, Gilles Caillot, Julien Beaumarié, Margaux Sainjon, Geoffrey Dumonteil, Doina Sirbu, Fanny Magne, Audrey Couhert, Benjamin Ayela, Hélène Ledru, Antony Champiré, Jonathan Elie, Matthieu Place, Nuno Rodrigues, Maxime Bessières, Laure Guillotin, Cédric Peyrot, Jihen Ati.

J'adresse également mes remerciements à Pascal Bonnet, Professeur à l'ICOA ainsi que Nathalie Percina pour nos différentes collaborations et l'aide qu'ils ont su apportée durant cette thèse.

Enfin je remercie l'ensemble du personnel de l'ICOA pour m'avoir permis de travailler dans les meilleures conditions ainsi que Yann Vital et Marie-Madeleine Le Floch pour tout le travail et l'aide qu'ils apportent au secrétariat chaque jour.

Sommaire

Remerciements.....	1
Introduction générale	9
1.1-Généralités sur les énamides	10
1.2-Les énamides secondaires.....	11
1.2.1-En tant que nucléophile.....	11
1.2.2-En tant qu'électrophile	12
1.2.3-Difonctionnalisation d'énamides secondaires.....	12
1.3-Les énamides tertiaires	13
1.3.1-En tant que nucléophile.....	14
1.3.2-Difonctionnalisation d'énamides tertiaires	15
1.4-Fonctionnalisation métallo-catalysée de liaison C-H d'énamide	16
1.4.1-Fonctionnalisation intramoléculaire en position 2 de liaison Csp ² -H	16
1.4.2-Fonctionnalisation intermoléculaire en position 2 de liaison Csp ² -H	18
1.4.3-Fonctionnalisation intramoléculaire en position 3 de liaison Csp ² -H	20
1.4.4-Fonctionnalisation intermoléculaire en position 3 de liaison Csp ² -H	22
1.5-Résumé des objectifs	24
Fluoroalkylation d'énamides catalysée par le Fe(II)	27
2.1-Introduction	28
2.2-Formation de liaison Csp ² -CF ₃ à partir de liaison C-H d'oléfines activées	29
2.2.1-Fluoroalkylation via un mécanisme radicalaire	29
2.2.2-Fluoroalkylation via une réaction de couplage métallo-catalysée.....	32
2.2.3-Fluoroalkylation en présence d'iode hypervalent	35
2.3-Fluoroalkylation d'énamides catalysée par le Fe(II).....	37
2.3.1-Objectif.....	37
2.3.2-Résultats.....	38

2.3.2.1-Optimisation de la réaction.....	38
2.3.2.2-Champ d'application	40
2.3.2.3-Etude mécanistique.....	42
2.4-Conclusion et perspectives	46
Azidation d'énamides catalysée par le Fe(II)/Fe(III)	47
3.1-Azidation d'oléfines via difonctionnalisation.....	48
3.1.1-Via l'utilisation d'iode hypervalent en absence de métaux.....	50
3.1.2-Via l'utilisation d'un catalyseur métallique	55
3.1.3-Via l'utilisation d'un catalyseur métallique et d'iode hypervalent.....	57
3.1.4-Objectifs généraux	60
3.2-Azidation métallo-catalysée en position 2 d'énamide en présence de fe(II).....	61
3.2.1-Objectifs	61
3.2.2-Résultats.....	61
3.2.2.1-Mise en place et champ d'application.....	61
3.2.2.2-Etude du mécanisme	63
3.2.2.3-Post-fonctionnalisations diverses.....	64
3.3-Azidation métallo-assistée en position 3 d'énamide en présence de fe(III).....	69
3.3.1-Introduction.....	69
3.3.2-Résultats.....	69
3.3.2.1-Mise au point de la réaction.....	69
3.3.2.2-Champ d'application	70
3.3.2.3-Etude mécanistique.....	71
3.3.2.4-Réactivité des hémiaminals et post-fonctionnalisations.....	71
3.3-Conclusion et perspectives	73
Fonctionnalisation de liaison C-H d'énamide par transfert catalytique de nitrène	75
4.1-Rappel bibliographique sur les nitrènes	76
4.1.1-Introduction.....	76

4.1.2- <i>Les précurseurs de nitrène</i>	77
4.2-Fonctionnalisation par transfert catalytiques de nitrènes.....	79
4.2.1- <i>Via une approche intramoléculaire</i>	79
4.2.2- <i>Via une approche intermoléculaire</i>	83
4.2.3- <i>Résultats antérieurs sur l'étude de la réaction d'oxyamidation appliquée aux énammides</i> ..	86
4.2.4- <i>Compétition entre la C-H amination et la formation d'aziridine à partir d'alcènes</i>	87
4.2.4.1- <i>Via un processus intramoléculaire</i>	87
4.2.4.2- <i>Via un processus intermoléculaire</i>	90
4.3-Notre projet de recherche	92
4.3.1- <i>Objectifs</i>	92
4.3.2- <i>La réaction d'oxyamidation appliquée aux énammides</i>	95
4.3.2.1- <i>Mise en place et application</i>	95
4.3.2.2- <i>Application à des réactions énantiosélectives</i>	97
4.3.2.3- <i>Réactivité de la fonction hémiaminal</i>	98
4.3.2.3- <i>Etudes mécanistiques</i>	99
4.3.3- <i>C-H amination d'énamide par transfert de nitrène</i>	101
4.3.3.1- <i>Mise au point de la réaction</i>	101
4.3.3.2- <i>Synthèse d'énammides de départs</i>	102
4.3.3.3- <i>Champ d'application</i>	103
4.4-Conclusion.....	104
Conclusion générale.....	107
Partie expérimentale	111
Références bibliographiques	211

Abréviations

Ac	Acétyle
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
Bu	Butyle
Cat.	Catalyseur
Cbz	Benzyloxycarbonyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
d	Doublet (RMN)
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-ène
dd	Doublet de doublet (RMN)
dr	Excès diastéréoisomérique
dt	Doublet de triplet (RMN)
ee	Excès énantiomérique
DOS	Synthèse Orientée vers la Diversité
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMA	<i>N,N</i> -Diméthylacétamide
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
EI	Impact électronique (SM)
EP	Éther de pétrole
éq.	Équivalent
Et	Éthyle
EWG	Groupe électroattracteur
HAr	Proton aromatique (RMN)
HRMS	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
iPr	Isopropyle
IR	Infra Rouge
IS	Spray d'ions (SM)
<i>J</i>	Constante de couplage (RMN)
LDA	Diisopropylamidure de lithium
M	Masse molaire
m	Multiplet (RMN)
major	Majoritaire (RMN)
Me	Méthyle
minor	Minoritaire (RMN)
MP	Point de fusion

MS	Spectrométrie de Masse
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
Ph	Phényle
q	Quadruplet (RMN)
qt	Quintuplet (RMN)
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
s	Singulet (RMN)
SM	Spectroscopie de Masse
t	Triplet (RMN)
TA	Température ambiante
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylesilyle
Tces	<i>N</i> -2,2,2-Trichloroéthoxysulfonyle
TES	Triéthylesilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylesilyle
UV	Ultraviolet
δ	Déplacement chimique (RMN)

1.Introduction générale

1.1-Généralités sur les énamides

Les énamides sont des outils chimiques intéressants qui connaissent actuellement un gain d'intérêt important puisqu'ils permettent d'introduire des fonctions moléculaires azotées diversement substituées par le biais de stratégies de synthèse variées. Bien qu'ils aient été délaissés pendant longtemps au profit des énamines, plus riches en électrons et plus réactives, leur stabilité chimique ainsi que leurs propriétés électroniques ont permis le développement de nombreuses méthodologies de synthèse notamment grâce à la catalyse métallique.¹ De plus, la présence de cette fonction chimique dans certains produits naturels et composés actifs justifie l'utilité des énamides en tant que point de départ ou intermédiaire dans la synthèse de composés d'intérêt thérapeutique (Schéma 1).²

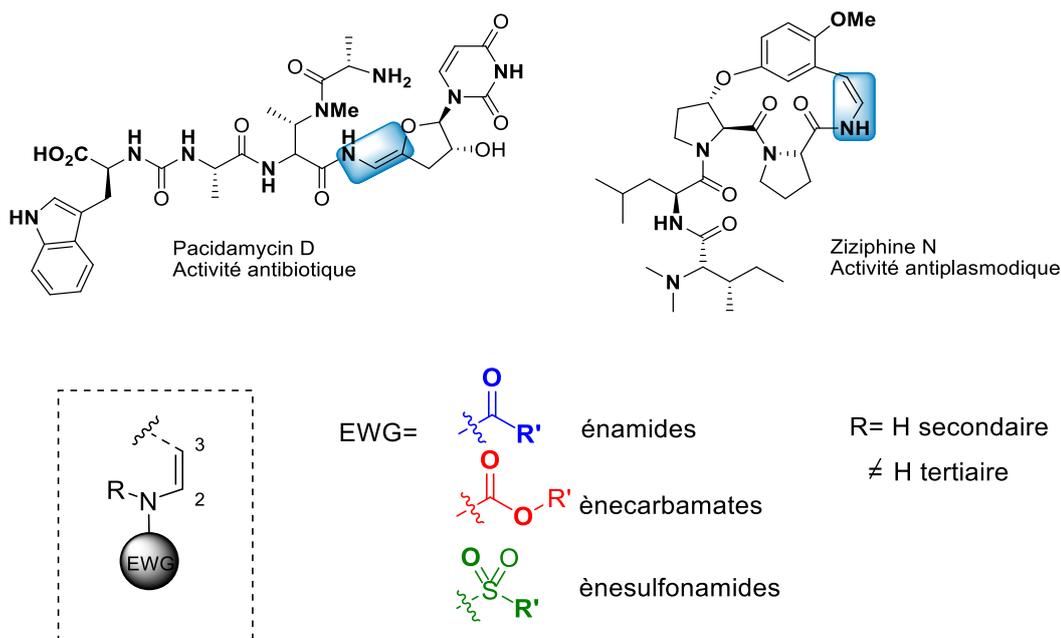


Schéma 1

Un énamide est constitué d'une double liaison carbone-carbone enrichie en électrons grâce à la propriété π -donneur de l'azote. La réactivité des énamides s'explique par la délocalisation des électrons du doublet non liant de l'azote générant à la fois un centre déficient en électrons soit plutôt électrophile en position α (C_2) et un centre riche en électrons soit plutôt nucléophile en position β (C_3). La nature secondaire ou tertiaire de l'énamide impacte directement sur les propriétés électroniques de la double liaison et permet, selon les conditions utilisées, de différencier leur réactivité. Récemment cette différence de réactivité entre les énamides secondaires et tertiaires a été mise à profit grâce à leur propriété nucléophile et/ou électrophile.³

¹ a) N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548-7564. b) D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 3455-3460. (c) R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 292-301. d) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599-4657.

² a) T. Courant, G. Dagousset, G. Masson, *Synthesis*, **2015**, *47*, 1799-1826. b) Kuranaga, T.; Sesoko, Y.; Inoue, M. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 514-532.

³ M-X. Wang, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 6039-6049.

1.2-Les énamides secondaires

Bien qu'elle soit nettement moins exploitée, la réactivité des énamides secondaires se rapproche de celle des énamines correspondantes. A température ambiante, les énamines secondaires sont en équilibre avec la forme imine correspondante.⁴ Pour les énamides et les ènecarbamates secondaires, lorsque l'on utilise des conditions acides de type acide de Brønsted (i.e. acide triflique) ou acide de Lewis, ces derniers peuvent s'isomériser respectivement sous la forme d'imine *N*-acylée ou *N*-alkoxycarbonylée (Schéma 2).

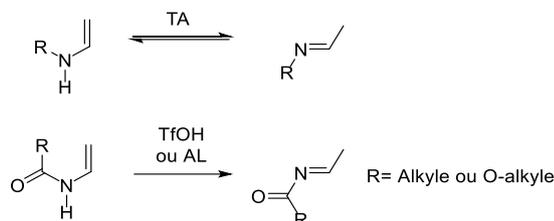


Schéma 2

La réactivité des énamides ou des ènecarbamates secondaires a fait l'objet de nombreux travaux depuis plus de 30 ans, c'est pourquoi dans ce manuscrit nous nous attacherons spécifiquement à ne décrire que les avancées récentes dans ce domaine en nous focalisant sur l'aspect stéréosélectif de ces réactions.

1.2.1-En tant que nucléophile

L'équipe de Kobayashi a été la première à mettre à profit les propriétés nucléophiles des énamides dans le cadre de réactions énantiosélectives. Leurs travaux ont d'abord porté sur la réaction de ces derniers sur des imines⁵ ainsi que sur des aldéhydes⁶ via une catalyse au cuivre en présence d'un ligand diazoté possédant une symétrie C_2 (Schéma 3).

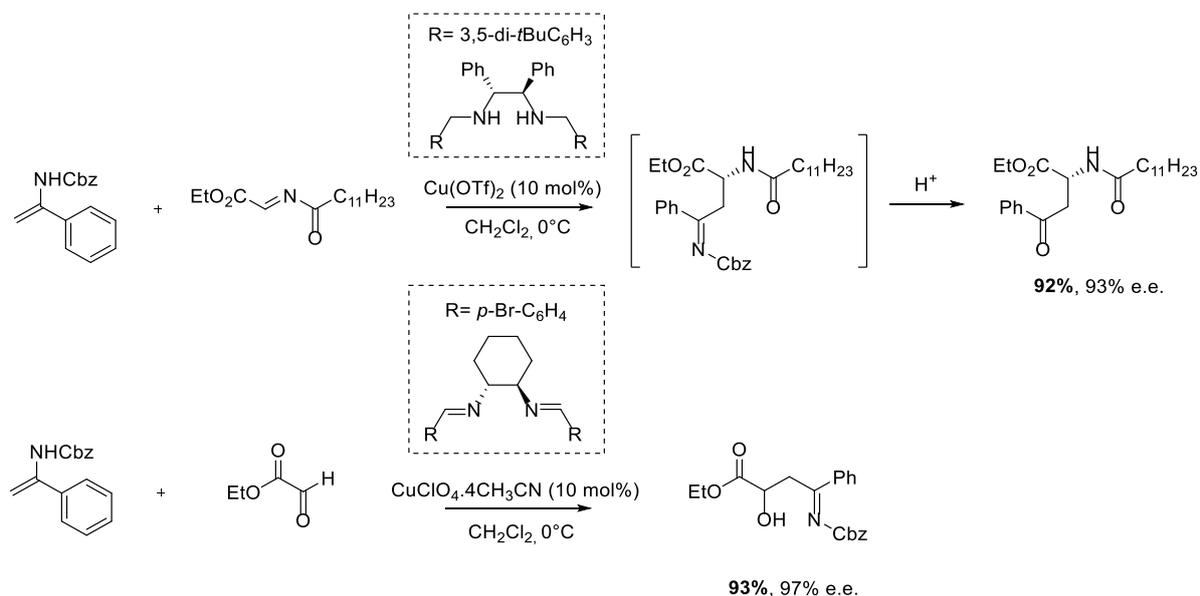


Schéma 3

⁴ J. Christoffers, A. Mann, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 1014-1027.

⁵ R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem.*, **2004**, 116, 1711-1713.

⁶ R. Matsubara, P. Vital, Y. Nakamura, H. Kiyohara, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9769-9784

Par la suite, des travaux de recherche complémentaires ont pu démontrer qu'il était également possible de faire réagir ces énammides de façon énantiosélective sur divers composés électrophiles tels que par exemple des azidocarboxylates, des accepteurs de Michael, ou des imines *N*-acylées.⁷

1.2.2-En tant qu'électrophile

Par ailleurs, les équipes de Terada⁸ et Zhou⁹ ont mis en évidence que l'utilisation d'acides de Brønsted chiraux sur des énammides entraînait la formation d'ions iminiums chiraux, pouvant alors participer à des réactions de Friedel-Crafts avec une bonne énantiosélectivité (Schéma 4).

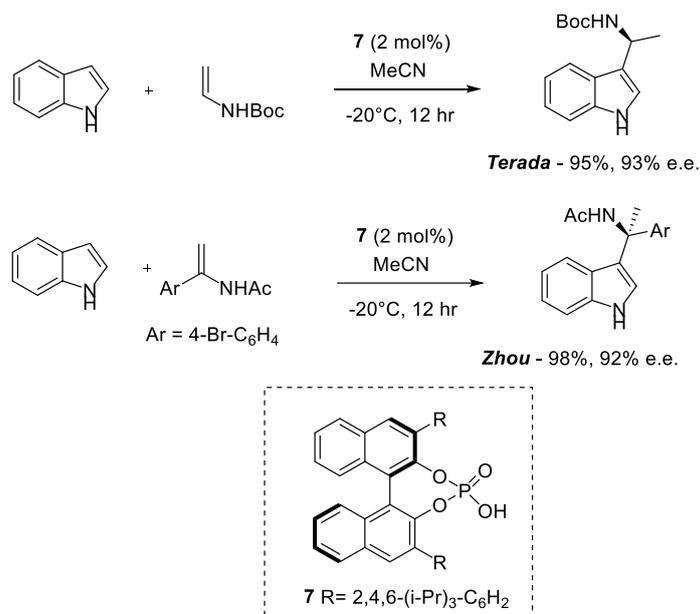
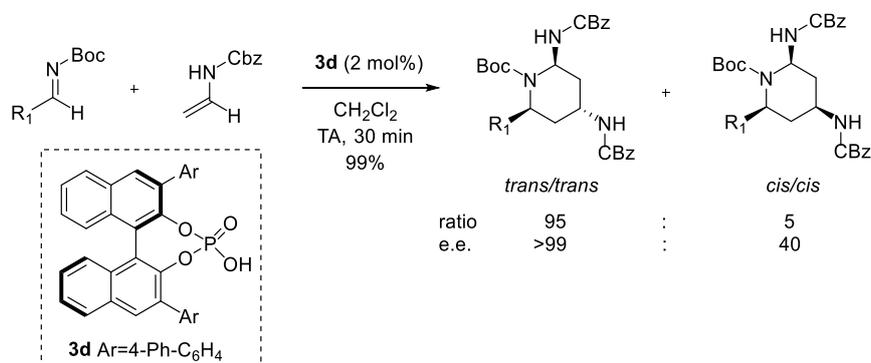


Schéma 4

1.2.3-Difonctionnalisation d'énammides secondaires

Au vu de ces résultats, de nouvelles méthodologies élégantes se sont développées en utilisant à la fois le caractère nucléophile de la position C₃ et électrophile de la position C₂ dans des réactions de difonctionnalisation monotopes. L'équipe de Terada a ainsi décrit la synthèse de pipéridines énantioenrichies via une double addition de type aza-ene d'èncarbamates secondaires sur des imines *N*-Boc suivie d'une cyclisation en tandem (Schéma 5).⁸



⁷ B. Maji, S. Lakhdar, H. Mayr, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 5732-5740.

⁸ a) M. Terada, K. Soga and N. Momiyama, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4122-4125.; b) M. Terada, K. Machioka and K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 10336-10337.

⁹ Y. X. Jia, J. Zhong, S. F. Zhu, C. M. Zhang, Q. L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5565-5567.

Schéma 5

Plus récemment l'équipe de Masson a proposé la synthèse de 3-aminocyclopenta[*b*]indoles via une cyclisation [3+2] entre des ènecarbamates et des 3-indolylmethanols (Schéma 6).¹⁰

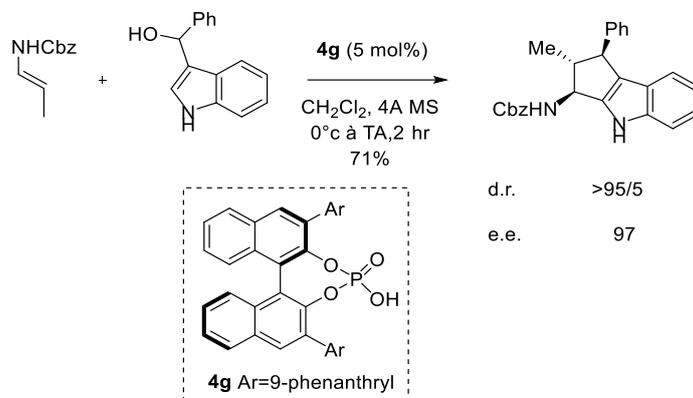


Schéma 6

Alors que de nombreuses méthodologies de synthèse découlent de l'utilisation des propriétés « énaminiques » de ces énamides secondaires, ils ont également trouvé place en tant qu'acteurs dans certaines étapes clés de la synthèse totale de composés naturels et/ou bioactifs tel que la (-)-agelastatin A et D^{11,12} et la (±)-gelsemine¹³.

1.3-Les énamides tertiaires

Dans ce manuscrit nous nous intéresserons davantage aux énamides, ènecarbamates et ènesulfonamides tertiaires dont la réactivité, contrairement aux composés secondaires, ne découle pas essentiellement de la réactivité aza-ene (C=C-N-H) de ces composés.

Des analyses structurales ont montré qu'il existait une conjugaison entre les 2 formes de résonance des énamides ou des ènecarbamates tertiaires (Schéma 7).

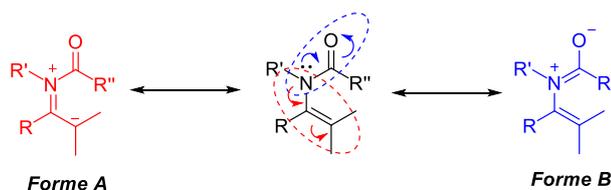


Schéma 7

Dès lors l'hypothèse a été faite que selon la polarité du milieu réactionnel ainsi que la nature du groupement lié à l'azote (R'), par le biais d'effets électroniques et/ou stériques, la forme A ou la forme B pourrait être favorisée et permettrait notamment de régénérer ou d'inhiber en partie la nucléophilie de la position C₃. Le fait de favoriser l'une ou l'autre forme a permis le développement de méthodologies innovantes comme décrit ci-dessous.

¹⁰ C. Lebéé, A. O. Kataja, F. Blanchard, G. Masson, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 8399-8402.

¹¹ M. Movassaghi, D. S. Siegel, S. Han, *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 561-566.

¹² J. C. P. Reyes, D. Romo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 6870-6873.

¹³ A. Madin, C. J. O'Donnell, T. Oh, D. W. Old, L. E. Overman, M. J. Sharp, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2934-2936.

1.3.1-En tant que nucléophile

Récemment, l'équipe de Wang a mis en évidence le caractère nucléophile des énammides tertiaires en les faisant réagir selon un processus intramoléculaire sur différents époxydes (Schéma 8).^{3,14,15}

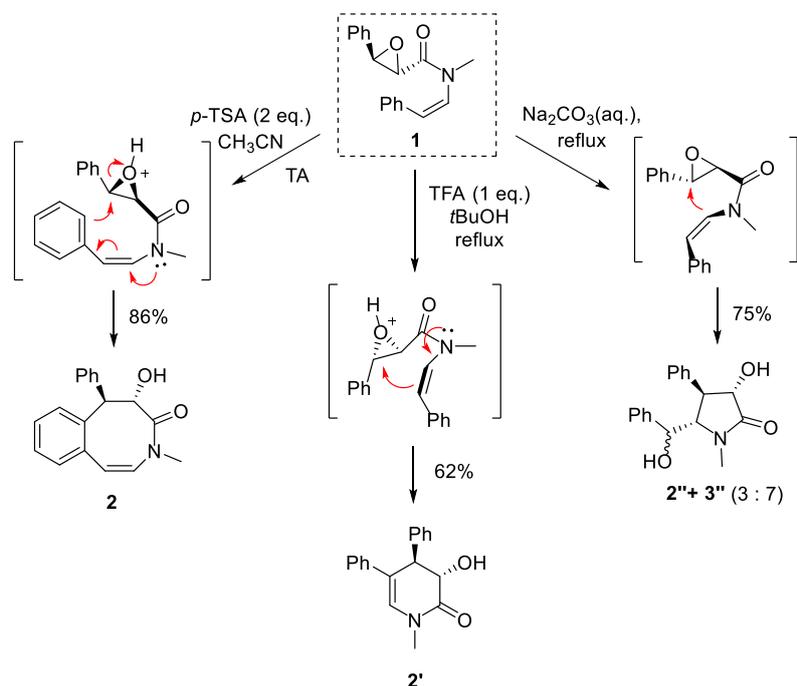


Schéma 8

En présence d'un acide de Brønsted, la délocalisation des électrons du doublet de l'azote va permettre une attaque de la position C₃ de l'énamide tertiaire **1** sur l'époxyde conduisant in fine à un nouvel énamide à 6 chaînons, la (-)-homoclausenamide **2'**. De la même façon une conformation idéale, via un l'intermédiaire cyclique à 8 chaînons de l'énamide dans l'acétonitrile, permet d'étendre la conjugaison du doublet de l'azote jusqu'au phényle conduisant à la formation d'une espèce pseudo-dienamide et facilitant la cyclisation arène-époxyde. On forme alors la ζ-calusenamide **2** avec un très bon rendement. Enfin lorsque la réaction est effectuée en présence d'eau, la double liaison C=C va se positionner de façon perpendiculaire au carboxamide conjugué et ainsi empêcher la délocalisation du doublet de l'azote. L'énamide va alors réagir comme un styrene isolé et favoriser la cyclisation alcène-époxyde pour donner la neoclausenamide **2''** en mélange avec son 6-épimère **3''** selon un ratio 3 : 7. Suite à ces travaux, l'équipe de Wang a montré qu'il était possible de faire réagir des énammides tertiaires en tant que nucléophile sur des composés tel que certains carbonyles¹⁶, des imines¹⁷ ou bien des ions nitriliums¹⁸.

¹⁴ L. Yang, Q. Y. Zheng, D. X. Wang, Z. T. Huang, M. X. Wang, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2461-2464.

¹⁵ L. Yang, D. X. Wang, J.Q. Pan, Q.Y. Zheng, Z. T., Huang, M. X. Wang, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 2628-2634.

¹⁶ L. Yang, C. H. Lei, D. X. Wang, Z. T. Huang, J. Zhu, M. X. Wang, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3918-3921.

¹⁷ S. Tong, X. Yang, D. X. Wang, L. Zhao, J. Zhu, M. X. Wang, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 6492-6497.

¹⁸ C. H. Lei, D. X. Wang, L. Zhao, J. Zhu, M. X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 4708.

En utilisant des énamides tertiaires en présence d'une amine et d'un isonitrile, le laboratoire de Wang a récemment décrit la synthèse de dérivés imidazoliums (Schéma 9).¹⁹

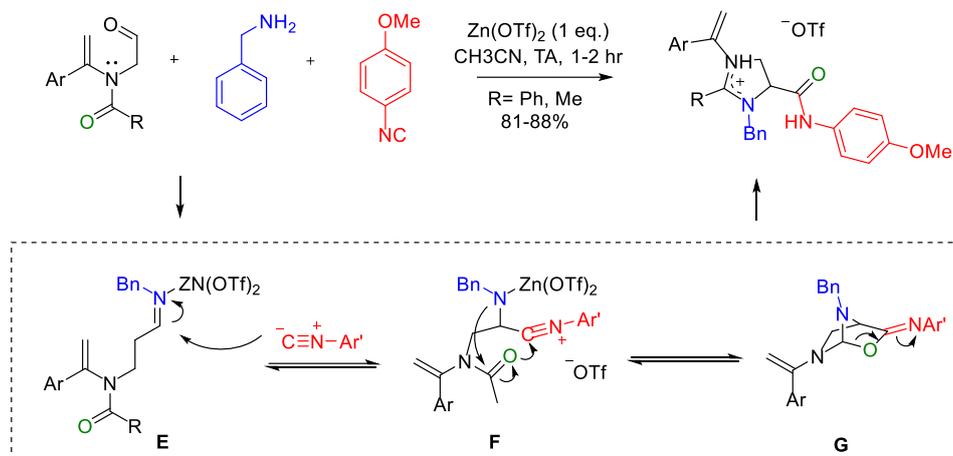


Schéma 9

Le mécanisme proposé est le suivant. Une fois l'amine condensée sur l'aldéhyde, l'iminium formé va être attaqué par le carbone nucléophile de l'isonitrile pour former l'intermédiaire **F**. Lors de cet état de transition, l'azote va posséder un caractère suffisamment nucléophile pour attaquer le carbonyle de l'amide et ainsi générer le composé bicyclique **G**. Après réarrangement, ce dernier donne le composé imidazolium attendu.

1.3.2-Difonctionnalisation d'énamides tertiaires

De la même façon, ils ont montré récemment qu'il était possible de faire réagir les énamides tertiaires avec des imines dérivées de l'aniline pour obtenir des composés de type 4-chromanamine (Schéma 10).²⁰

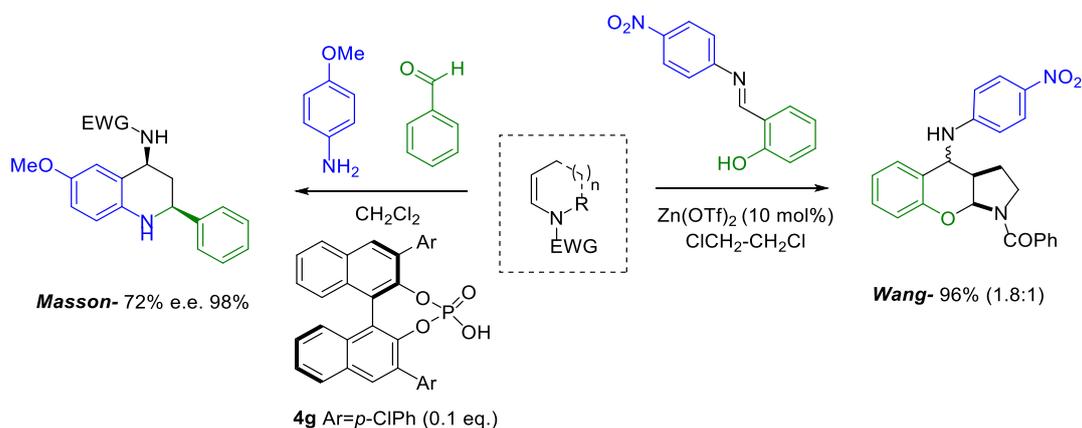


Schéma 10

Alors que la réaction de Povarov avait été décrite par l'équipe de Zhu et Masson sur des énamides secondaires²¹, Wang et ses collaborateurs ont montré que l'utilisation de dérivés de l'aniline possédant un groupement électroattracteur sur le phényle permettait l'inhibition de cette réaction (Schéma 11). Lorsqu'un groupement électroattracteur est présent sur le groupe phényle lié à l'imine, ce dernier va

¹⁹ C. H. Lei, D. X. Wang, J. Zhu, M. X. Wang, *Org. Chem. Front.*, **2014**, *1*, 909-913.

²⁰ L. He, H. B. Liu, L. Zhao, D. X. Wang, M. X. Wang, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 523-531.

²¹ H. Liu, G. Dagousset, G. Masson, P. Retailleau, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4598-4599.

réduire la densité électronique de l'aromatique empêchant alors celui-ci d'entrer en compétition avec l'alcool (voie A). En l'absence de ce groupement, on observe un mélange du dérivé 4-chromanamine et du produit de la réaction de Povarov. D'un point de vue mécanistique, l'ion iminium formé après l'attaque de l'énamide sur l'imine peut soit être attaqué par l'alcool phénolique (voie B) soit effectuer une réaction de Friedel-Crafts (voie C) (Schéma 11).

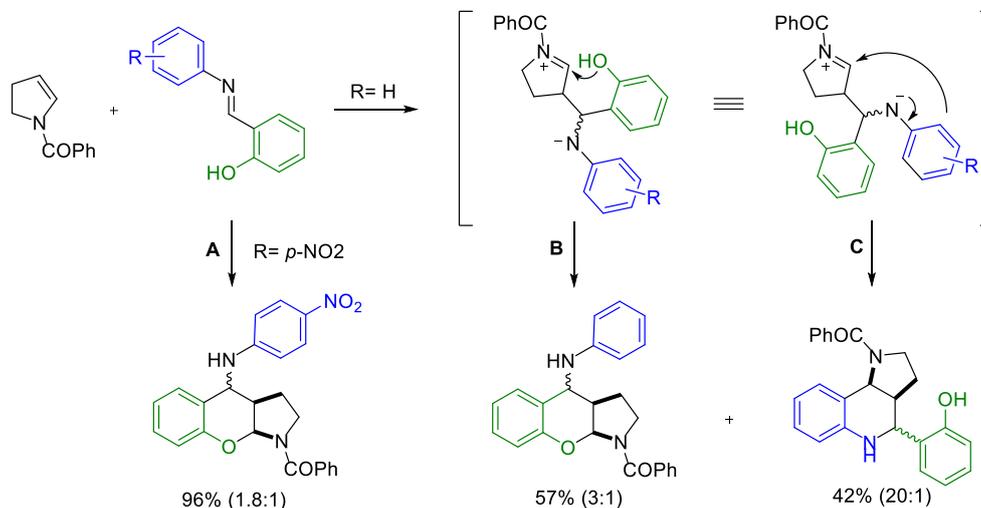


Schéma 11

1.4-Fonctionnalisation métallo-catalysée de liaison C-H d'énamide

La catalyse acide permettant d'utiliser les propriétés « énaminiques » des énammides n'a pas été la seule à engendrer le regain d'intérêt pour ces composés. Durant les 15 dernières années, la fonctionnalisation C-H catalysée par des métaux a été largement étudiée et améliorée sur de nombreuses familles de molécules et leurs partenaires de couplage. Elle reste à ce jour l'une des meilleures alternatives dans la chimie de synthèse car elle évite la préparation de réactifs de départ souvent difficiles d'accès. Bien qu'un peu moins utilisés, les énammides n'ont pas échappé à cette règle ce qui a permis l'émergence de méthodologies innovantes et faciles à mettre en place. Dans ce manuscrit, nous nous intéresseront plus particulièrement à quelques une de ces nouvelles méthodologies en les classant selon leur régiosélectivité (C₂ vs C₃) ainsi que leur réactivité (inter- vs intra-moléculaire).

1.4.1-Fonctionnalisation intramoléculaire en position 2 de liaison Csp²-H

Depuis ces 30 dernières années, la synthèse d'hétérocycles azotés mettant en jeu des énammides via des couplages de Heck intramoléculaires a été largement démontrée. Les premiers travaux réalisés par l'équipe de Grigg ont permis la synthèse de nombreux substrats.²² Plus récemment, le laboratoire d'Orito a utilisé la réaction de Heck catalysée par le palladium pour synthétiser des alcaloïdes de type 3-arylisoquinoline (Schéma 12).²³

²² R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4003-4018.

²³ Y. Wada, N. Nishida, N. Kurono, T. Ohkuma, K. Orito, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4320-4327.

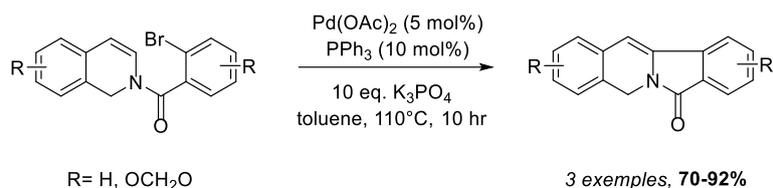


Schéma 12

Au vu de ces résultats, l'équipe de Maier a étendu cette méthodologie sur des énamides endocycliques dans la synthèse de composés tricycliques tels que les isoindolines (Schéma 13).²⁴

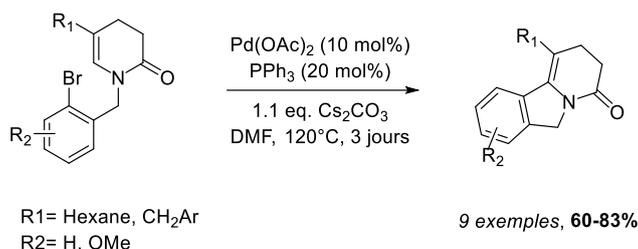


Schéma 13

Parallèlement, la réaction intramoléculaire de Heck en C2 sur les énamides a été également développée de manière asymétrique notamment par l'équipe de Shibasaki qui a décrit la synthèse de nombreux squelettes à structure indolizidine précurseurs de produits naturels (Schéma 14).²⁵

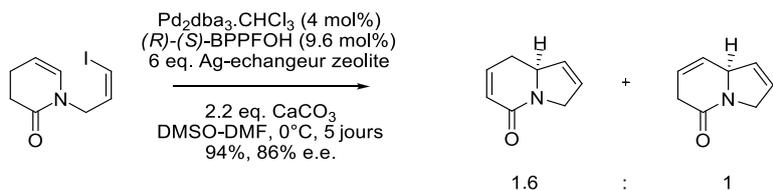


Schéma 14

Dans cette réaction, les conditions utilisées (solvant, ligand, catalyseur et base) permettent l'élimination réductrice en faveur du composé allylique plutôt que le dienamide (Schéma 15). Une fois le composé **A** formé, il peut s'isomériser via une catalyse basique en dienamide **B** ou bien via une réaction de réinsertion/élimination de l'espèce hydrure de palladium. Les composé **A** et **B** peuvent subir le même phénomène pour donner l'énamide conjugué **C**. Les travaux de Sulikowski ont confirmé que seules les formes **A** et **B** étaient favorisées mais qu'elles impliquaient la formation de l'intermédiaire **B**, ils ont également pu montrer que l'énantiosélectivité de la réaction n'était apportée que par la première insertion/migration.²⁶

²⁴ G. Satyanarayana, M. E. Maier, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 1745-1749.

²⁵ a) S. Nukui, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4965-4968. b) Y. Sato, S. Nukui, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 371-382. c) S. Nukui, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 398-404.

²⁶ K. Kiewel, M. Tallant, G. A. Sulikowski, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 6621-6623.

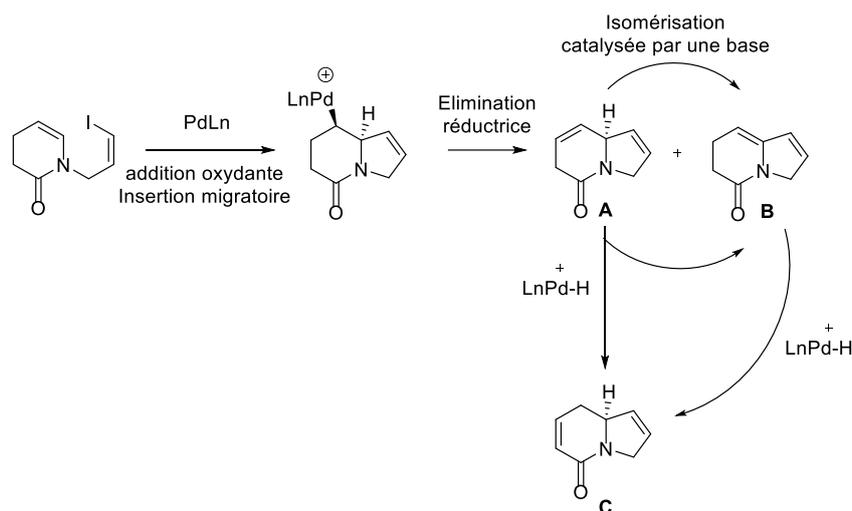


Schéma 15

1.4.2-Fonctionnalisation intermoléculaire en position 2 de liaison Csp²-H

Ces méthodes de synthèse ont également été appliquées à des processus intermoléculaires notamment via des réactions de Heck avec une totale régiosélectivité en faveur de la position C₂. Historiquement, c'est l'équipe de Cabri qui a décrit pour la première fois l'arylation directe d'énamides à partir du triflate de naphyle en présence de Pd(OAc)₂, de triéthylamine et de dppp (1,3-bis(diphénylphosphino) propane) (Schéma 16).²⁷

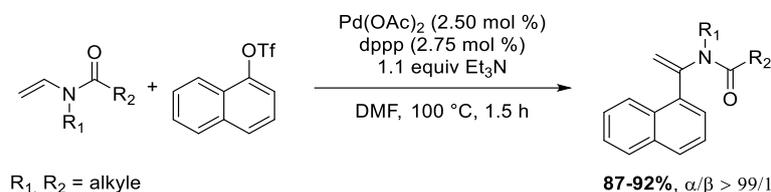


Schéma 16

Ils ont par ailleurs démontré que la régiosélectivité de la réaction était surtout influencée par le ligand introduit ainsi que par le groupement partant présent sur cycle aromatique.^{27a} Ainsi en utilisant l'iodure de 1-naphtyle, la régiosélectivité ainsi que l'efficacité de la réaction diminuent de façon significative. Fort de ces observations, ils ont proposé un mécanisme mettant en jeu une compétitivité lors de l'insertion du complexe métallique sur la double liaison C=C (Schéma 17). Lorsque le contre-ion est le triflate, la liaison Pd-OTf étant assez faible un complexe cationique tricoordiné **A1** est formé et vient se complexer sur l'alcène pour donner le système π **A2**. Dans ce système la migration de l'aryle (considéré comme un nucléophile) va alors dépendre de facteurs électroniques et des interactions entre les orbitales frontières. Du fait de la présence de l'oléfine riche en électron sur les énamides, cette migration s'effectue le plus souvent sur le carbone avec la plus faible densité de charge soit le carbone C₂. Dans le cas où le contre-ion est un halogène, un complexe neutre **B1** est généré après dissociation d'un ligand et la régiosélectivité est alors dépendante des effets stériques mis en jeu pour donner le composé substitué en C₃ de façon majoritaire.

²⁷ a) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3558-3563. b) C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, L. L. Miller, G. V. Sebastiani, G. W. Francis *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 100-106.

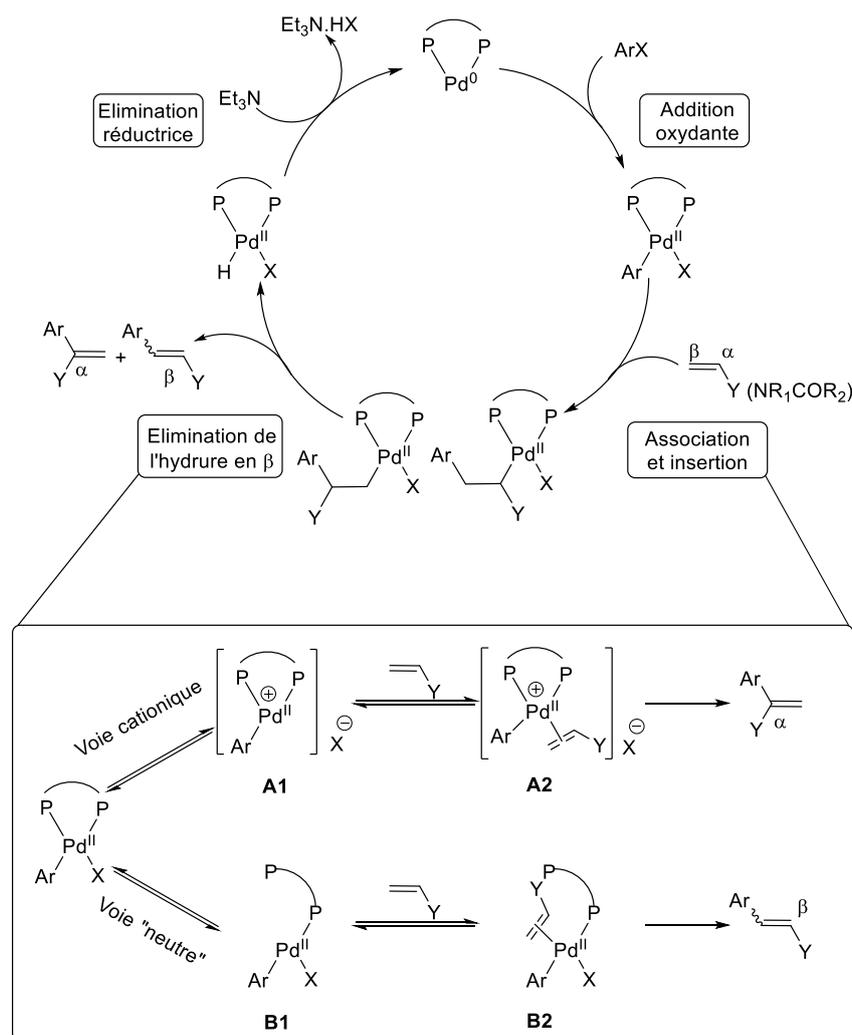


Schéma 17

Suite à ces travaux, la réaction de Heck a été étendue à la vinylation d'énamides sélectivement en position α notamment par le groupe de Hallberg (Schéma 18).²⁸ En utilisant le dérivé fluoré F-dppp de la 1,3-bis (diphénylphosphino)propane et sous activation micro-ondes, ils ont ainsi pu réduire le temps de réaction et simplifier la purification.

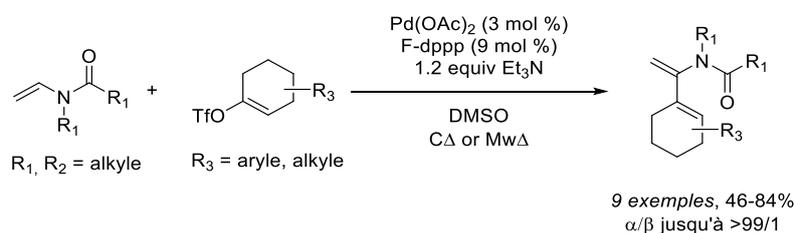


Schéma 18

Plus récemment, notre groupe a décrit la mono et la di-arylation d'énamides cycliques via une réaction de couplage décarboxylant catalysée par le palladium (Schéma 19).²⁹ Lors de ces travaux, il est intéressant de noter que la présence de groupements fortement électro-attracteurs semble

²⁸ K. S. A. Vallin, Q. Zhang, M. Larhed, D. P. Curran, A. Hallberg, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6639-6645.

²⁹ N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 816-819.

favoriser la réaction de di-arylation tandis que des groupements électro-attracteurs plus faibles favoriseront la mono-arylation.

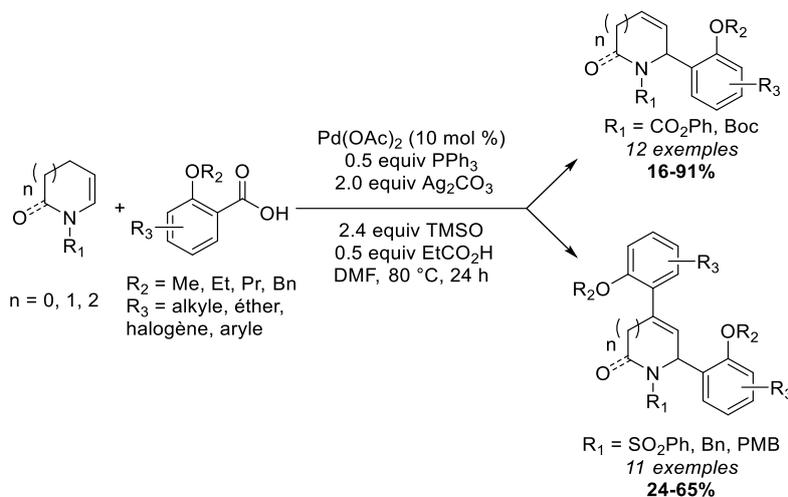


Schéma 19

Bien que le palladium soit l'un des métaux les plus utilisés pour la fonctionnalisation directe de liaison C-H d'énamides, l'équipe de Skrydstrup a également décrit l'hydrosilylation d'énamides catalysée par le rhodium pour la formation d'alkyle aminosilanes (Schéma 20).³⁰

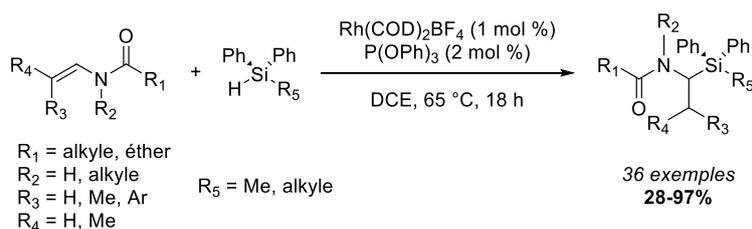


Schéma 20

1.4.3-Fonctionnalisation intramoléculaire en position 3 de liaison Csp²-H

La réaction de Heck pour la fonctionnalisation intramoléculaire de la liaison C₃ a également connu une attention considérable ces dernières années. En tant que pionnier de cette réactivité, le groupe de Rigby a décrit la cyclisation endo-sélective d'énamides.^{31a} Alors que la fonctionnalisation en C₂ était attendue, l'optimisation de la réaction a permis d'obtenir le produit de fonctionnalisation en C₃ avec de bons rendements. Cette méthode de synthèse a ainsi pu être étendue pour la formation de nouveaux noyaux polycycliques^{31b} par l'équipe de Maier (Schéma 21) et a également été appliquée à la synthèse totale de composés naturels par l'équipe de Gibson.³²

³⁰ G. K. Min, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 5894-5906.

³¹ a) J. H. Rigby, R. C. Hughes, M. J. Heeg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7834-7835. b) G. Satyanarayana, M. E. Maier, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5410-5415.

³² S. E. Gibson, N. Guillo, R. J. Middleton, A. Thuilliez, M. J. Tozer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, **1997**, 1, 447-456

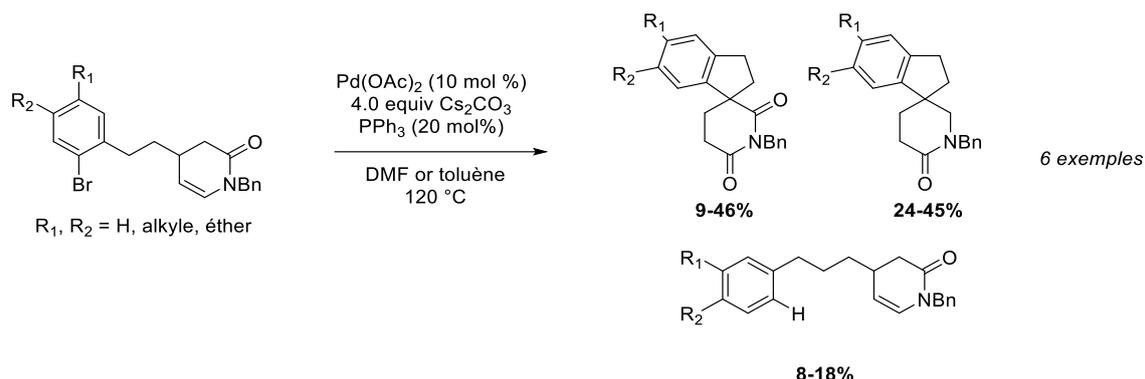


Schéma 21

Dans le même temps, le groupe de Rutjes a décrit la première réaction de fermeture de cycle par métathèse impliquant l'utilisation d'énamides (Schéma 22).³³ Cette méthode de synthèse s'est avérée particulièrement efficace pour la synthèse de nouveaux énamides cycliques à 5 et 6 chaînons ; en revanche les composés à 7 chaînons dérivés de l'azépane s'isomérisent facilement pour donner les composés à 6 chaînons plus stables.

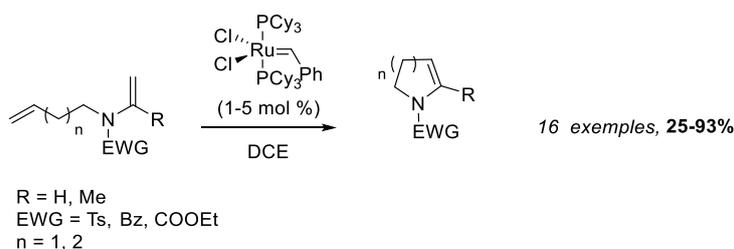


Schéma 22

Toujours dans le but de synthétiser de nouveaux noyaux polycycliques, l'équipe de Dake a décrit la synthèse de dérivés 2-azahydrindanes via la cycloisomérisation d'ène-sulfonamides possédant un groupement alcyne déficient en électrons en position C₄ via l'utilisation catalytique de Pt(II) ou d'Ag(I) (Schéma 23).³⁴ Dans ces réactions, l'énamide va alors jouer le rôle de nucléophile pour effectuer la fermeture du cycle.

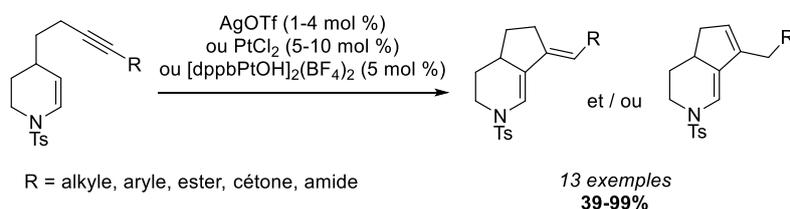


Schéma 23

Simultanément le groupe a étendu ces réactions à des énamides substitués cette fois en position C₃ pour la synthèse de composés spiro (Schéma 24).³⁵ Cette réaction faisant intervenir un ion iminium

³³ S. S. Kinderman, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2045-2048.

³⁴ a) T. J. Harrison, G. D. Dake, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 5023-5026; b) J. A. Kozak, R. D. Dake, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4221-4223.

³⁵ T. J. Harrison, B. O. Patrick, G. D. Dake, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 367-370.

intermédiaire, la présence de méthanol est nécessaire pour piéger cet intermédiaire et également inhiber la réactivité du catalyseur de Pt(II) utilisé. Par la suite, une réaction monotope séquentielle de cyclisation-réduction a été effectuée afin de parer à la formation d'un mélange de diastéréoisomères.

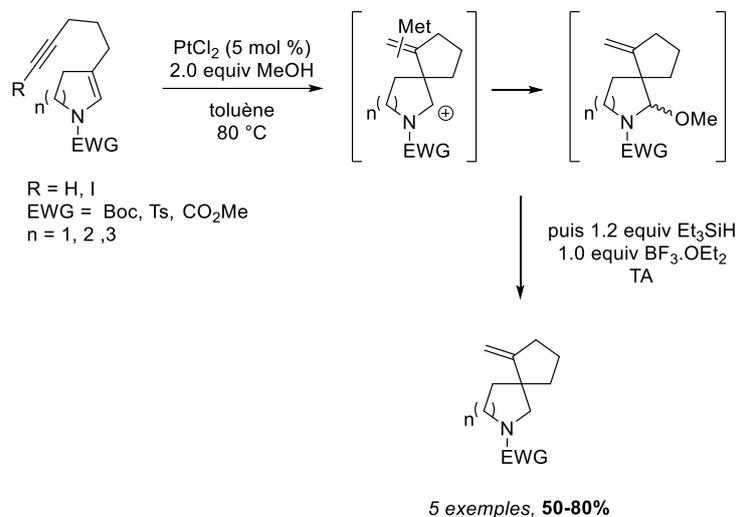


Schéma 24

1.4.4-Fonctionnalisation intermoléculaire en position 3 de liaison Csp²-H

Avant ces dix dernières années, la fonctionnalisation intermoléculaire de la position C₃ d'énamides n'avait quasiment jamais été décrite du fait de la difficulté de la pré-fonctionnalisation de cette position. Fort de ces limitations, la fonctionnalisation directe de la position C₃ est alors devenue un enjeu important en chimie organique puisque possédant un fort potentiel pour la chimie de synthèse.

C'est le groupe de Loh qui en 2009 a pour la première fois décrit l'arylation directe de cette position via l'activation C-H catalysée par le palladium Pd(II) à partir d'acides boroniques (Schéma 25).³⁶

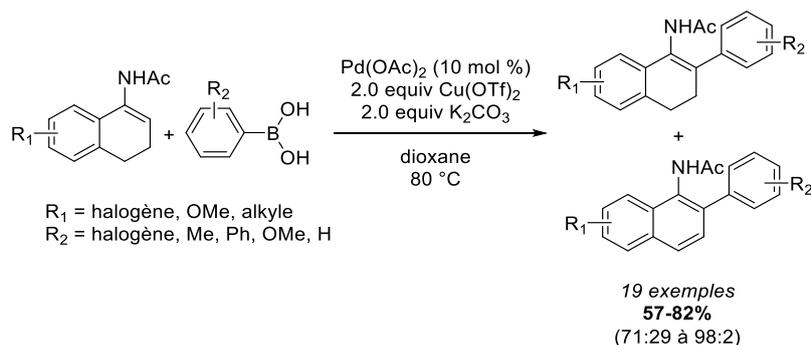


Schéma 25

Les auteurs ont alors proposé un mécanisme impliquant l'assistance du groupement amino-acétate permettant de stabiliser un palladacycle à 6 chaînons (Schéma 26). Deux voies possibles sont proposées pour la formation du second produit aromatique. La première suggère l'oxydation de l'énamide fonctionnalisé tandis que la seconde propose en premier lieu l'oxydation du substrat de départ suivie par la C-H activation de l'aromatique puis de la formation de la liaison C-C.

³⁶ H. Zhou, W.-J. Chung, Y.-H. Xu, T.-P. Loh, *Chem. Commun.*, **2009**, 48, 3472-3474.

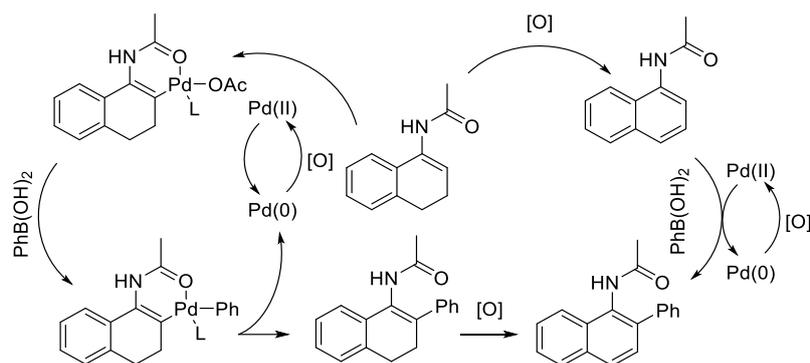


Schéma 26

Notre groupe a également décrit l'arylation d'énamides sur des composés mono-cycliques via une catalyse au cuivre et en présence de sels de di-aryliodoniums comme source d'aromatiques (Schéma 27).³⁷ Avec de bons rendements, la réaction démontre alors une forte tolérance aux groupements fonctionnels déjà présents sur l'énamide ainsi qu'une totale régiosélectivité pour la position C₃. De manière surprenante, la di-arylation en C₃ et C₂ a été observée lorsque la réaction est effectuée sur des composés cycliques à 7 chaînons non fonctionnalisés en présence de 5 équivalents de sel de di-aryliodonium. Les composés synthétisés grâce à ces réactions ont notamment pu être valorisés dans d'autres méthodes de synthèse développées par notre équipe et qui seront détaillées dans ce manuscrit.

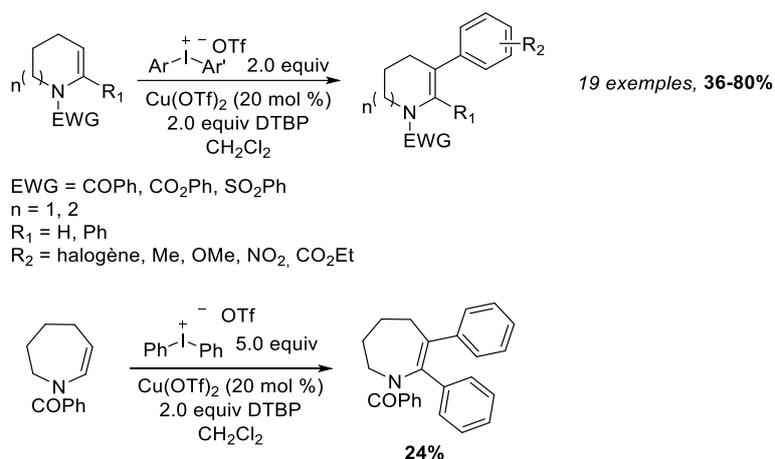


Schéma 27

De nouveau en présence de catalyseur au palladium Pd(II), l'acylation d'énamides a également été développée pour la synthèse d'énamides β-acylés par le groupe de Wang (Schéma 28).³⁸ Bien que la réaction soit limitée à des dérivés N-(2H-chromen-4-yl)acétamide, une large gamme d'acides α-oxocarboxyliques ont pu être introduits sur ces composés.

³⁷ N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, M.-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecouque, I. Gillaizeau, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 278-281.

³⁸ H. Wang, L.-N. Guo, X.-H. Duan, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4358-4361.

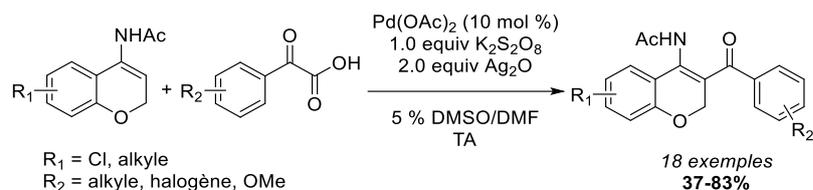


Schéma 28

Par la suite et de manière indépendante, le groupe de Loh et notre équipe ont décrit simultanément l'utilisation d'une réaction de couplage oxydant pour l'introduction d'alcènes activés *E* en position β d'énamides (Schéma 29).³⁹ A partir d'acétamides, une étude cristallographique par RX a permis de confirmer le palladacycle à 6 chaînons précédemment décrit pour l'arylation directe.³⁶ Alors que l'utilisation d'énamides riches en électrons porteurs d'hétéroatomes (O, S) en position β ne fonctionnait pas en présence d'acide acétique, l'utilisation de Ag_2CO_3 et d'acide pivalique a permis d'effectuer l'alcénylation sur des dérivés de la benzoxazine ou de la benzothiazine avec des rendements corrects.

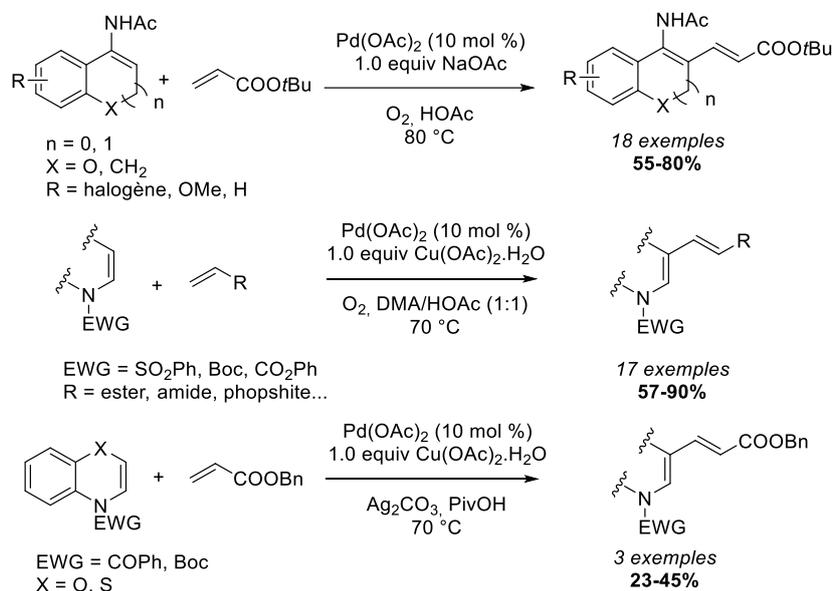


Schéma 29

Alors que plusieurs exemples de fonctionnalisation directe en position C_2 et C_3 ont été évoqués dans ce manuscrit, la difonctionnalisation intra- et intermoléculaire d'énamides catalysée par des métaux fait également l'objet de nombreuses recherches. Ainsi nous nous proposons de décrire ces résultats au cours des différents chapitres suivants en rapport avec les travaux effectués.

1.5-Résumé des objectifs

Le but de notre projet a été de développer de nouvelles méthodes de synthèse pour la fonctionnalisation directe, catalysée ou assistée par des métaux, de divers sites de l'énamide. En mettant au point des réactions chimio, régio et éventuellement énantiosélectives, nous souhaitons créer des outils permettant d'accéder à de nouveaux blocs moléculaires ou bien faciliter l'accès à des composés d'intérêts via l'application de ces outils dans des voies de synthèses.

³⁹ a) Y.-H. Xu, Y. K. Chok, T.-P. Loh, *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 1822-1825 b) N. Gigant, I. Gillaizeau, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3304-3307 c) N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, R. Rey-Rodriguez, I. Gillaizeau *C. R. Chimie*, **2013**, 16, 358-362.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à l'introduction de groupements fluorés sur ces énamides (Schéma 30). Au vu des données de la littérature, l'introduction de motifs fluorés sur des énamides est peu décrite et souvent limitée à une seule famille de composé (énamides secondaires ou tertiaires, cycliques ou acycliques...) Dans le but de développer une chimie éco-compatible et d'étudier la réactivité de métaux peu communs pour la fonctionnalisation directe de liaisons C-H, nous nous attacherons à mettre au point cette stratégie de synthèse via l'utilisation du fer et tenterons de comprendre le mécanisme mis en jeu lors de ces réactions.

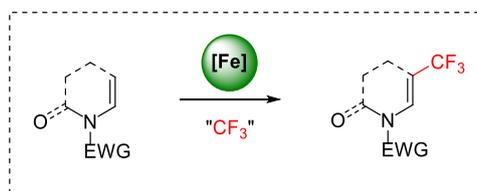


Schéma 30

Dans un second temps, nous étudierons la difonctionnalisation de la double liaison C=C des énamides afin d'introduire notamment une fonction azoture sélectivement en position α ou β (Schéma 31). Tout comme l'introduction de groupements fluorés, nous conserverons le fer en tant que catalyseur ou médiateur afin de développer deux méthodes de synthèses distinctes permettant de jouer sur la régiosélectivité de l'introduction de l'azoture. La diastéréosélectivité de ces réactions sera également détaillée ainsi que les mécanismes supposés associés à cette sélectivité.

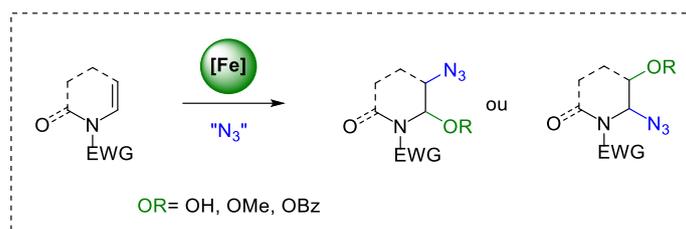


Schéma 31

Pour finir, nous nous intéresserons à la réactivité des nitrènes sur des substrats énamides via l'utilisation de dimères de rhodium (Schéma 32). Malgré les travaux décrits dans la littérature, il existe très peu d'informations quant à la réactivité des nitrènes sur des oléfines activées et d'autant moins sur les énamides. A partir de ces conditions réactionnelles, nous pourrions alors sélectivement fonctionnaliser les positions C₂ et C₃ de nos énamides via la réaction d'oxyamidation en présence d'une amine et d'un alcool ou bien réaliser une réaction de C-H amination allylique sur la position C₄ selon la disposition et la nature des groupements fonctionnels présents sur la molécule.

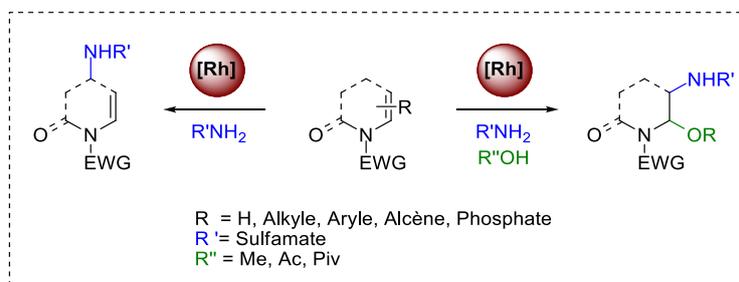


Schéma 32

2. Fluoroalkylation d'énamides catalysée par le Fe(II)

2.1-Introduction

Il n'est plus à démontrer qu'actuellement l'insertion de fonctions fluorées sur des composés azotés d'intérêts est un secteur de recherche en pleine expansion, ceci étant dû au fait qu'elle est devenue une étape de routine dans les processus de pharmacomodulation.⁴⁰ Aujourd'hui 20 à 25 % des médicaments et 40% des composés utilisés en agrochimie possèdent au moins un atome de fluor et un composé sur cinq approuvé par la FDA contient au moins un groupement trifluorométhyle dont quelques exemples sont représentés ci-dessous (Schéma 33).⁴¹

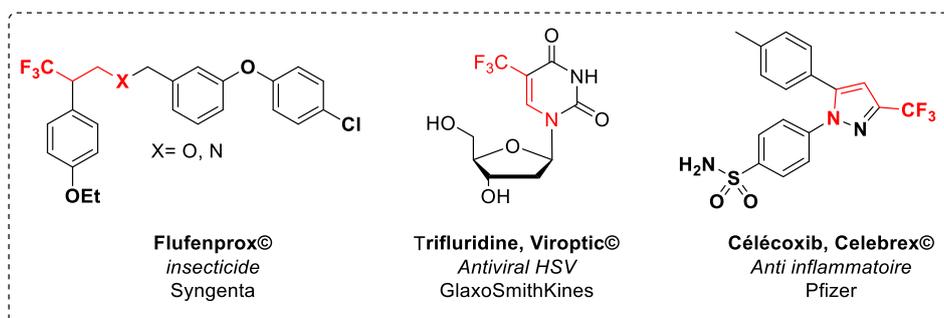


Schéma 33

Récemment, l'attention de nombreux chercheurs s'est focalisée sur le développement de nouvelles méthodologies de transfert de groupe CF_3 ou CF_2R sur différentes plateformes moléculaires d'intérêt en chimie médicinale et en agrochimie.⁴² En effet, afin de modifier et d'optimiser les propriétés physico-chimiques d'un composé, certaines fonctions chimiques peuvent être substituées par des bioisostères fluorés. Ainsi, le groupe CF_3 ou CF_2H est utilisable en remplacement des groupes méthyle, éthyle, iso-propyle ou ter-butyle car il ne souffre pas d'oxydation métabolique in vivo. De plus, l'incorporation de fluor permet de jouer sur la lipophilie d'une molécule, et donc sur sa capacité à traverser les membranes cellulaires. Le groupe CF_2H , aux propriétés lipophiles, agit quant à lui également comme donneur de liaison hydrogène et peut être utilisé comme bioisostère d'alcools et de thiols.

Le besoin de nouveaux outils permettant la construction ou l'incorporation de ces groupes fluorés conduit de nombreuses équipes vers la recherche de nouvelles méthodes de fluoration et de fait vers des squelettes moléculaires fluorés innovants. Les méthodes décrites jusqu'alors dans la littérature pour l'introduction de fonctions fluorées sur divers substrats notamment les hétéroaryles sont souvent peu sélectives ou peu éco-compatibles. De plus, les réactions de fluoration utilisées actuellement au niveau industriel sont souvent menées sur des substrats simples utilisés ensuite comme bloc moléculaire pour accéder à des composés plus complexes. Dans de nombreuses applications, cependant, il est nécessaire d'effectuer l'introduction de fluor sur des intermédiaires avancés qui portent déjà des fonctionnalités complexes. Au regard des méthodologies existantes, l'introduction de substituants fluoroalkyles sur des hétérocycles azotés, structures omniprésentes dans les molécules

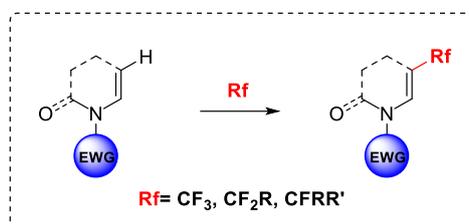
⁴⁰ a) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature*, **2011**, 473, 470–477. b) K. Muller, C. Faeh, F. Diederich, *Science*, **2007**, 317, 1881–1886. c) C. Alonso, E. M. de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 1847–1935.

⁴¹ a) D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 1071–1081. b) A. Mullard, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2013**, 12, 87–90. c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 320. e) R. Filler, R. Saha, *Future Med. Chem.*, **2009**, 5, 777.

⁴² a) P. Shah, A. D. Westwell, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2007**, 22, 527–540. b) B. T. Chamberlain, V. K. Batra, W. A. Beard, A. P. Kadina, D. D. Shock, B. A. Kashemirov, C. E. McKenna, M. F. Goodman, S. H. Wilson, *ChemBioChem* **2012**, 13, 528–530

biologiquement actives, suivant des conditions douces, et non toxiques constitue toujours un challenge important en chimie. Cette thématique est devenue un domaine extrêmement concurrentiel au niveau national mais également au niveau international.

Afin de répondre à cette problématique et forts de nos travaux antérieurs, nous avons porté notre attention sur l'étude de la fluoroalkylation d'énamides, oléfines riches en électrons, qui sont des précurseurs clés pour accéder à différents hétérocycles azotés aromatiques ou non aromatiques variés (Schéma 34).



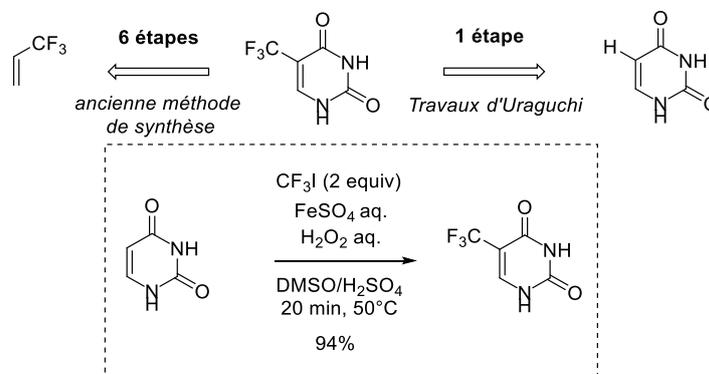
Il est à noter que la formation de liaison carbone-carbone fait très probablement partie des défis majeurs en chimie organique. De fait, la recherche sur le sujet est particulièrement importante et attire l'attention de nombreux chimistes. Dans ce cadre, la fonctionnalisation directe de liaison C-H est une stratégie de choix pour la création de la liaison carbone-carbone. Cette stratégie s'est récemment largement développée en chimie hétérocyclique et son application récente pour l'introduction de groupes fluorés variés est en pleine expansion. La fonctionnalisation de liaison C-H est une stratégie permettant d'envisager des approches synthétiques économes en étapes et en atomes, d'utiliser des substrats sans pré-fonctionnalisation préalable et surtout de pouvoir réaliser des transformations sur des intermédiaires avancés qui portent déjà des fonctionnalités complexes.

Dans ce cadre, nous souhaitons faire un bref rappel bibliographique sur les méthodes de fluoroalkylation directe d'oléfines riches en électrons.

2.2-Formation de liaison Csp²-CF₃ à partir de liaison C-H d'oléfines activées

2.2.1-Fluoroalkylation via un mécanisme radicalaire

Les travaux pionniers de trifluorométhylation d'oléfines riches en électrons ont été décrits par l'équipe d'Uraguchi par fonctionnalisation directe de liaison C-H catalysée par le fer.⁴³ Ils ont développé une méthode de synthèse applicable à l'échelle industrielle permettant la trifluorométhylation de l'uracile en s'affranchissant de l'utilisation de HF ou d'acide 2-trifluorométhyl propénoïque, généralement utilisé pour accomplir cette réaction (Schéma 35).



⁴³ D. Uraguchi, K. Yamamoto, Y. Ohtsuka, K. Tokuhisa, T. Yamakawa, *Appl. Catal. A.*, **2008**, *342*, 137-143.

Au vu des différences de solubilité entre la source de trifluorométhyle et l'uracile, le DMSO a été choisi comme bon compromis afin de se substituer aux solvants classiques tels que le dichlorométhane ou le THF. De plus, l'équipe d'Uraguchi a pu mettre en évidence l'intervention du solvant dans le mécanisme décrit comme suit (Schéma 36).

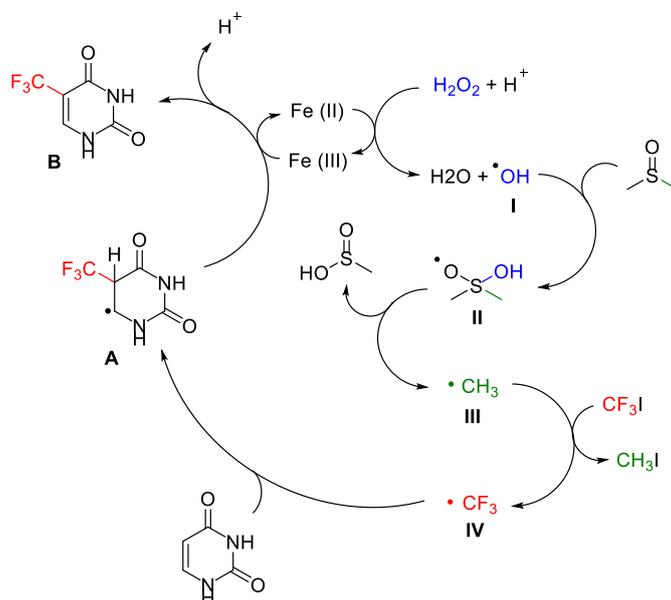


Schéma 36

La réaction d'oxydoréduction entre le fer (II) et l'eau oxygénée génère une espèce radicalaire hydroxyle I avec formation de fer (III). Le DMSO va ensuite piéger l'hydroxyle radicalaire formé et conduire à l'adduit radicalaire II. Le radical méthyle III ainsi obtenu va réagir avec l'iodure de trifluorométhyle et permettre de libérer le radical trifluorométhyle IV qui peut ensuite s'additionner sur la fonction énamine de l'uracile en position β de l'azote la plus nucléophile. L'oxydation du radical formé en position α de l'azote A via un transfert mono-électronique va permettre de régénérer le degré d'oxydation II du fer et former l'ion iminium intermédiaire, conduisant ensuite à l'uracile trifluorométhylé attendu B par perte d'un proton. L'équipe d'Uraguchi a ensuite étendu avec succès cette méthode à des uraciles N- ou C₂- substitués ainsi qu'à différents nucléosides possédant cette base pyrimidique.

Par ailleurs, l'équipe de Yu a récemment développé une méthode de synthèse permettant la trifluorométhylation de dihydropyridinones et notamment de l'uracile protégé (Schéma 37).⁴⁴

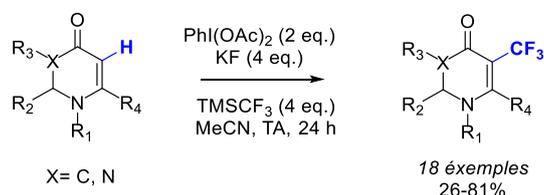


Schéma 37

En utilisant le trifluorométhane de triméthylsilyle en tant que source de CF₃ ainsi qu'un réactif d'iode hypervalent tel que le diacétoxyiodobenzène, il peut alors s'affranchir d'un catalyseur métallique comme initiateur de radicaux. En présence de fluorure de potassium un échange de ligand va s'effectuer entre le diacétoxyiodobenzène et le TMSCF₃ pour générer l'iode hypervalent

⁴⁴ Y. Y. Yu, A. R. Ranade, G. I. Georg, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 3510-3518.

correspondant (Schéma 38). L'homolyse de ce composé va ensuite permettre de générer deux espèces radicalaires, dont le radical trifluorométhyle qui va venir s'additionner en position β de l'énaminone et générer le radical en α de l'azote **I**. Un transfert mono-électronique du monoacétyiodobenzène radicalaire entraîne la formation d'un ion l'iminium intermédiaire **II**, l'acétate libéré vient arracher un proton au pied du groupe trifluorométhyle pour donner la dihydropyridinone fluoroalkylée attendue **III**.

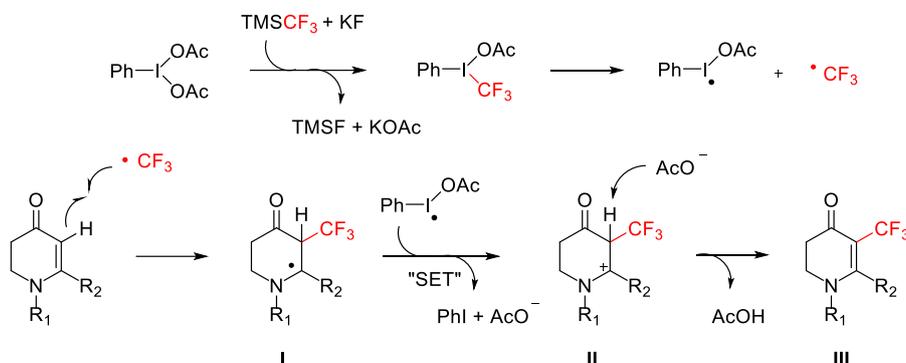


Schéma 38

D'autres travaux de recherche impliquant un mécanisme radicalaire ont été effectués pour la fluoroalkylation d'oléfines riches notamment par photochimie. Ainsi, l'équipe de Yu a été l'une des premières à décrire la fonctionnalisation d'énamides ou de ène-carbamates en position β par l'introduction de groupes difluoroesters suivant cette stratégie (Schéma 39).⁴⁵ L'utilisation d'un complexe d'iridium (III) activé par transfert mono-électronique photochimique permet la formation d'un radical difluoroester à partir du réactif bromé correspondant. La suite du mécanisme proposé correspond à une étape d'addition du radical en position β de l'azote, d'un échange mono-électronique entre l'énamide radicalaire et l'iridium (IV) ainsi que la régénération de la double liaison à partir de l'iminium. Bien qu'elle demande l'utilisation de conditions spécifiques liées à la photochimie, l'avantage de cette méthode repose sur la faible quantité de catalyseur utilisée (i.e. 1 mol%) ainsi que sur l'économie d'atomes mis en jeu mais elle permet également la formation sélective d'énamides ou de ène-carbamates de stéréochimie E dû aux effets stériques des groupements introduits.

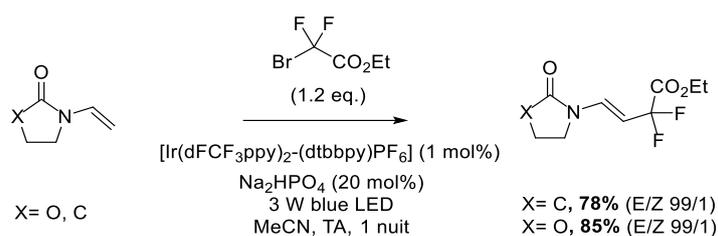


Schéma 39

Des résultats récents décrits par l'équipe de Zhang mettent en jeu une réaction de fluoroalkylation d'oléfines riches en électrons en présence d'un réactif bromodifluoré et d'un catalyseur au palladium (II) en présence d'un ligand de type phosphine (i.e. Xantphos) (Schéma 40).⁴⁶ Lors de l'utilisation d'inhibiteur de radicaux tel que le TEMPO, Zhang a démontré qu'il ne s'agissait pas, comme on pourrait l'imaginer, d'un couplage de type Heck mais plutôt d'un mécanisme radicalaire. L'hypothèse proposée implique que l'attaque du radical fluoroalkyle sur l'oléfine est cinétiquement favorisée comparativement à l'insertion du complexe palladié intermédiaire formé. La recombinaison entre le

⁴⁵ H. Jiang, C. Huang, J. Guo, C. Zeng, Y. Zhang, S. Yu, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 15158-15166.

⁴⁶ Z. Feng, Q. Q. Min, H. Y. Zhao, J. W. Gu, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 7270-1274.

radical nouvellement créé en position α de l'énamide et du complexe Pd/ligand suivie de l'élimination réductrice permet de compléter le cycle catalytique.

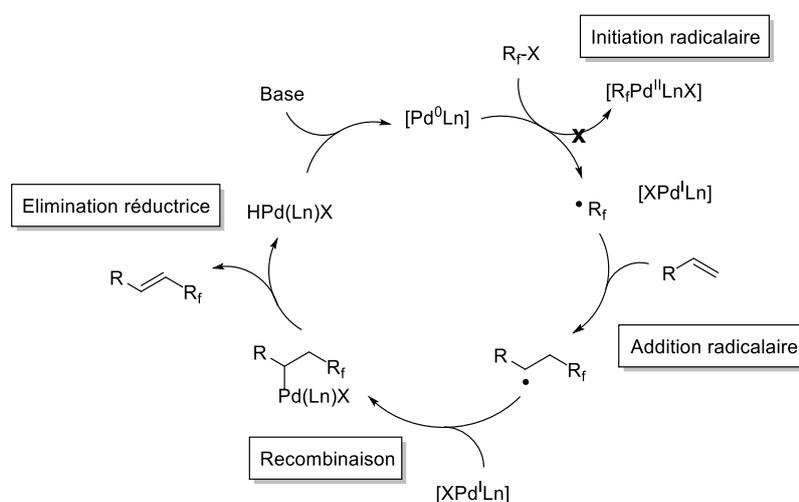
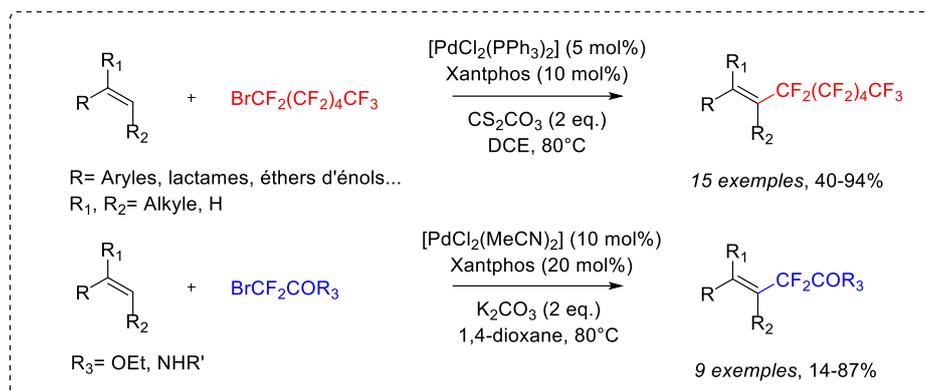


Schéma 40

Cette dernière stratégie de synthèse est intéressante car elle permet de faire le lien entre les deux familles de réaction les plus généralement décrites pour la fluoroalkylation d'oléfines que sont l'utilisation de radicaux et les réactions de couplage métallo-catalysées entre une oléfine et le fluoroalkyle d'halogène.

2.2.2.-Fluoroalkylation via une réaction de couplage métallo-catalysée

L'équipe de Reutrakul a décrit avec des rendements modérés la synthèse de difluorométhylphényl sulfones via une réaction pallado-catalysée entre un dihydropyrane et le bromodifluorométhylsulfonyl benzène en présence d'une source de Pd(0) (Schéma 41).⁴⁷

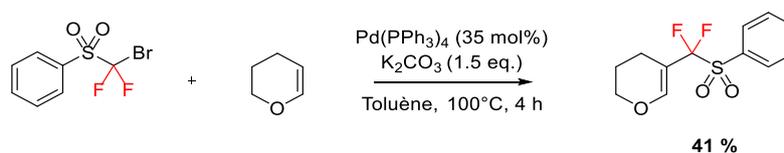


Schéma 41

D'un point de vu mécanistique, ils ont montré que l'utilisation d'inhibiteur de radicaux n'avait que peu ou aucune influence sur les rendements de la réaction. En se référant aux travaux précédents

⁴⁷ N. Surapanich, C. Kuhakarn, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 5943-5952.

décrits par l'équipe de Hu,⁴⁸ ils ont émis l'hypothèse que le cycle réactionnel est comparable à celui d'une réaction de Heck « classique ». Par ailleurs, en remplaçant le fluoroalkyle sulfonyl par le bromodifluoro(phenylsulfonyl)methane et le (bromodifluorométhyl)sulfonylbenzène aucune trace de produit souhaité n'est détectée (Schéma 42).

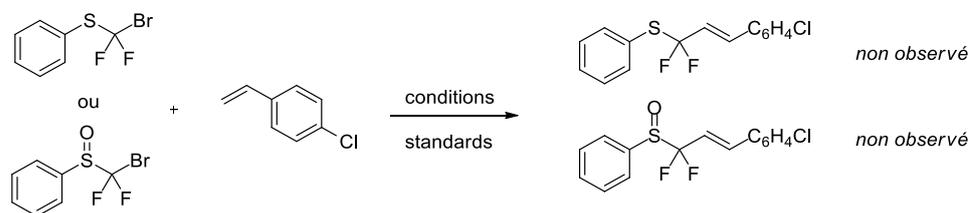


Schéma 42

Ainsi, alors que le sulfonyl est un très bon groupement électroattracteur, il est supposé que la coordination entre le doublet non liant d'un des atomes d'oxygène du SO₂ et le palladium (II) permet la formation intermédiaire d'un complexe palladié cyclique à 6 chaînons stable favorisant la réaction de couplage (Schéma 43).

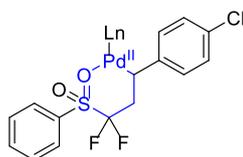


Schéma 43

L'équipe de Pannecoucke a récemment décrit la difluoroacétylation d'oléfines riches en électrons de type dihydropyrane ou glycal via une catalyse au cuivre (I) en présence d'un ligand tel que la 1-10 phénantroline (Schéma 44).⁴⁹

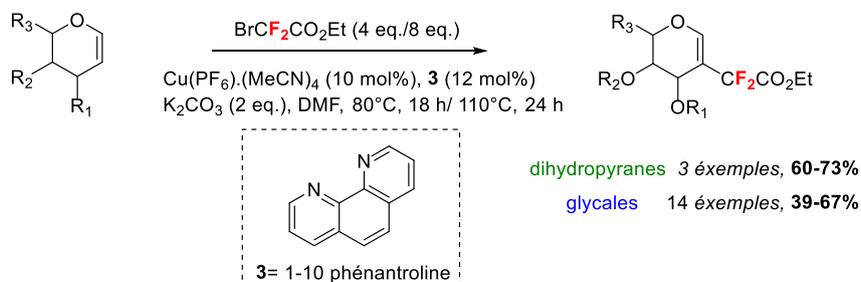
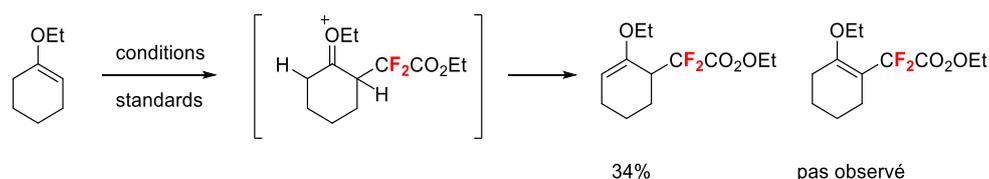


Schéma 44

En réalisant la réaction à partir d'éthers d'énols, ils ont pu démontrer que le produit de couplage s'isomérisait sur la position la moins substituée en mettant en jeu un ion oxonium intermédiaire (Schéma 45).



⁴⁸ Y. Li, H. Li, J. Hu, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 478-483.

⁴⁹ M. C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3428-3431.

Schéma 45

Forts de cette observation, ils ont supposé que le complexe de cuivre mis en jeu possède un caractère électrophile fort pour s'insérer en position β de l'oxygène du dihydropyrane ou du glycol, et ils suggèrent la formation d'une espèce de cuivre (III) très électrophile selon le mécanisme ci-dessous (Schéma 46). L'action de la base et l'étape d'élimination réductrice conduisent au dihydropyrane attendu porteur d'un groupe difluoroester désiré avec régénération du cuivre (I) nécessaire au cycle catalytique. Cette approche est attractive, car contrairement au groupe trifluorométhyle, la fonction difluoroester peut subir des transformations ultérieures.^{8,9}

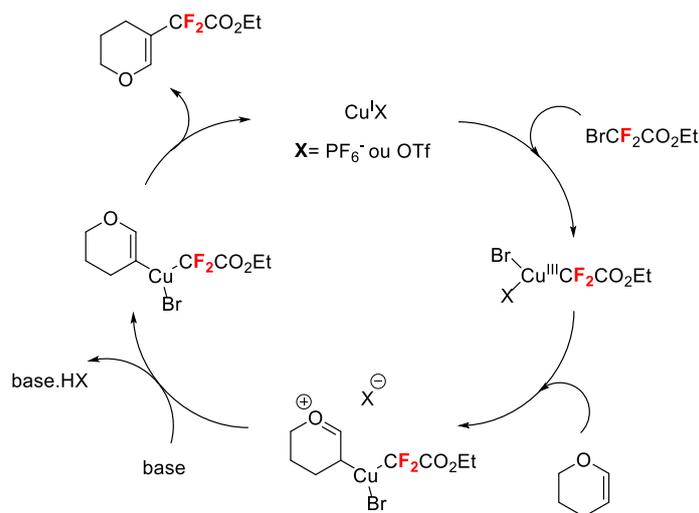


Schéma 46

Récemment, notre équipe a également démontré qu'il est possible d'introduire un groupement difluoroester en position β d'un énamide via une catalyse au cuivre (I) (Schéma 47).⁵⁰

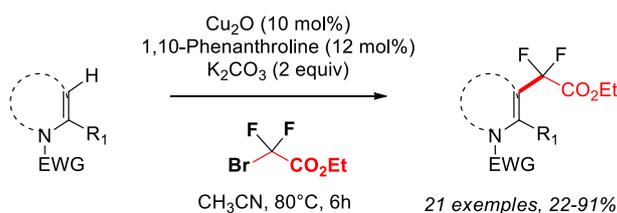


Schéma 47

Lors de ces travaux, un mécanisme non radicalaire a été proposé faisant intervenir le couple $\text{Cu}(\text{I})/\text{Cu}(\text{III})$ avec formation de l'espèce intermédiaire **IV** sous la forme cuivre (III) après insertion du cuivre (I)/phénanthroline sur la double liaison de l'énamide (Schéma 48). Suite à cela, l'élimination réductrice de cette espèce conduit à l'énamide permettant d'observer en voltamétrie cyclique les différents pics d'oxydation des espèces mises en jeu. Lors de cette étude réalisée en collaboration avec L. Grimaud (ENS Paris), le Cu_2O a été remplacé par le cuivre(I) tetrakisacetonitrile hexafluorophosphate afin d'obtenir un mélange homogène nécessaire à la reproductibilité des données expérimentales. Dans un premier temps, l'absence de réactivité observée entre le complexe $\text{Cu}(\text{I})$ -ligand et le bromodifluoroester a permis d'écarter une première étape d'addition oxydante du cuivre(I). Dans un

⁵⁰ G. Caillot, J. Dufour, M-C. Belhomme, T. Poisson, L. Grimaud, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 5887.

second temps, l'apparition de deux pics d'oxydation de l'énamide dans les conditions standards a pu confirmer l'approche du complexe métallique sur la double liaison C=C de l'énamide **II** correspondant à la première vague d'oxydation puis l'insertion du métal après déprotonation par la base pour donner l'intermédiaire cuivré **III**. Ce dernier représenté par la seconde vague d'oxydation a été mis en évidence grâce à un suivi de la réaction par HRMS-ESI⁺ permettant de supposer la formation d'un complexe de cuivre(III) **IV** pour la suite du mécanisme.

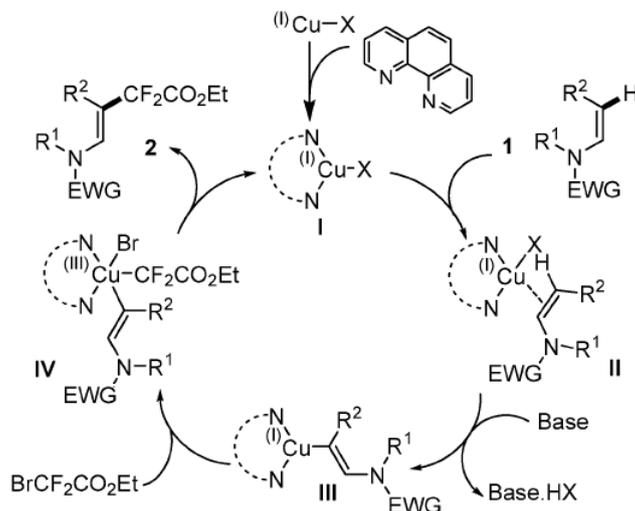


Schéma 48

2.2.3-Fluoroalkylation en présence d'iode hypervalent

En utilisant le cuivre (I) comme catalyseur, l'équipe de Loh a décrit la première trifluorométhylation d'énamides secondaires non aromatiques par fonctionnalisation directe de liaison C-H.⁵¹ En utilisant le réactif de Togni II (1-Trifluorométhyle-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one) en tant que source électrophile et/ou radicalaire de trifluorométhyle, la réaction de fluoroalkylation d'énamides est réalisée avec de bon rendements (Schéma 49).

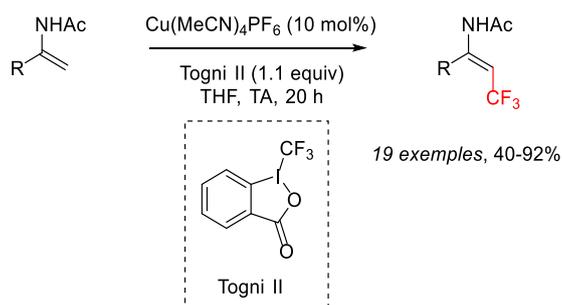


Schéma 49

Il est à noter que lors des essais d'optimisation réalisés durant cette étude, l'utilisation d'autres métaux tels que le fer, le palladium ou le cuivre au degré d'oxydation (II) ne permet pas de générer le composé trifluorométhylé souhaité. En testant plusieurs inhibiteurs de radicaux, il s'est avéré que seul l'emploi de TEMPO a un impact sur les rendements de la réaction et permet de générer l'espèce TEMPO-CF₃ issu de la capture du radical trifluorométhyle. Pour ce mécanisme (Schéma 50), deux hypothèses compatibles sont proposées : la première étant que le TEMPO puisse réagir directement avec le réactif

⁵¹ C. Feng, T. P. Loh, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 3458-3462.

de Togni II et générer l'espèce trifluorométhylée ; la seconde consistant à réaliser la réaction entre le TEMPO et l'espèce de cuivre (I) pour donner l'espèce de cuivre (II) pour laquelle aucune formation du produit n'est observée. Fort de ces résultats, bien qu'un mécanisme radicalaire ne puisse être écarté, l'équipe de Loh a proposé la formation d'un ion iodonium électrophile I qui vient s'insérer sur la double liaison de l'énamide et former un pont iodonium II entre la position C₂ et C₃, en équilibre avec l'imine correspondante III.

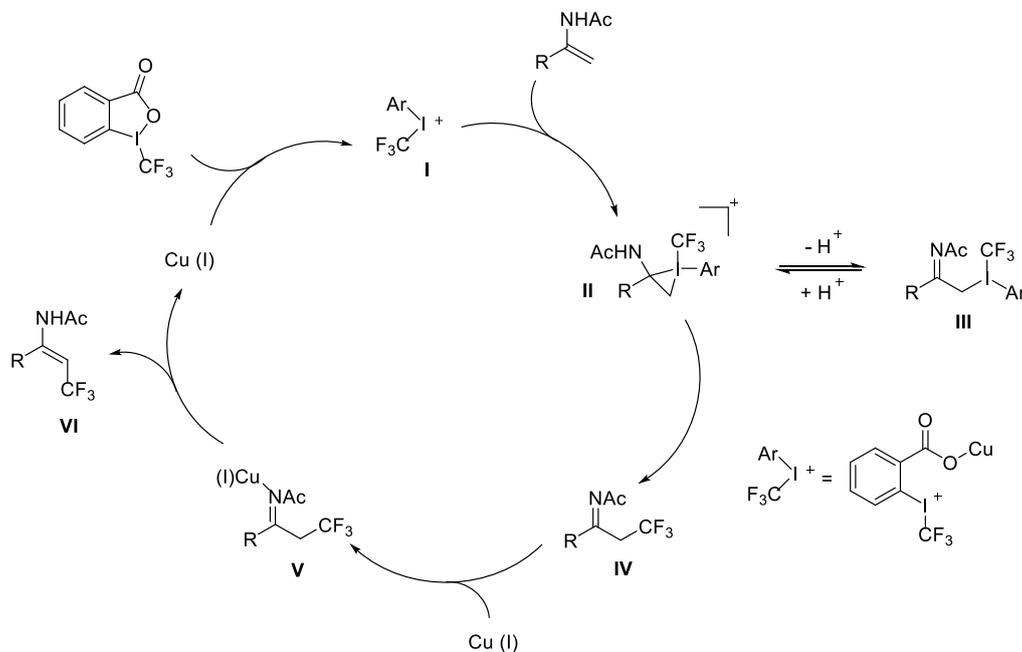


Schéma 50

L'élimination de l'aryle iodé va ainsi permettre d'obtenir l'imine trifluorométhylée IV en position β de l'azote. Lors d'une seconde participation, le cuivre(I) en tant qu'acide de Lewis va venir se lier à l'azote de l'imine pour donner l'intermédiaire métallique V à partir duquel l'élimination du proton au pied du trifluorométhyle va permettre de donner l'énamide trifluorométhylée VI. Afin de confirmer la formation d'un intermédiaire imine IV, l'équipe de Loh a effectué la réaction dans des conditions standards en substituant le THF par le méthanol introduisant alors une espèce nucléophile en excès pour venir piéger l'imine mise en jeu. En sus de confirmer cette partie du mécanisme, ils ont pu réaliser la di-fonctionnalisation de divers énamides secondaires (Schéma 51).

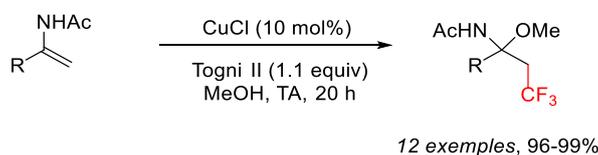


Schéma 51

Au vu de l'engouement récent pour les sources de trifluorométhyle radicalaires ou électrophiles comportant un iode hypervalent, l'équipe de Li s'est particulièrement intéressée au mécanisme mis en jeu lors de l'ouverture de ces composés. Ils ont montré qu'un réactif tel que le réactif de Togni II ne peut initier la réaction d'homolyse spontanément et nécessite la présence d'un réducteur mono-

électronique et/ou d'un acide de Lewis afin de générer respectivement une source de radical ou d'électrophile selon deux mécanismes distincts (Schéma 52).⁵²

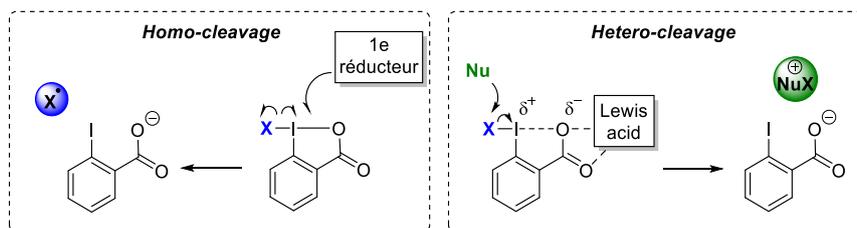


Schéma 52

Plus récemment, l'équipe de Liu a décrit la trifluorométhylation de cétène dithioacétal et d'indole en présence de diacétyiodobenzène, de fluorure de potassium, et de TMSCF_3 en absence de métal (Schéma 53).⁵³ L'espèce iodonium intermédiaire formée par réaction entre le diacétyiodobenzène, le fluorure de potassium, et le TMSCF_3 réagit sur l'oléfine, et l'élimination du proton en position β par l'acétate libéré lors de la formation de l'ion iodonium va permettre de régénérer la double liaison du cétène comme précédemment décrit dans les travaux de Yu.

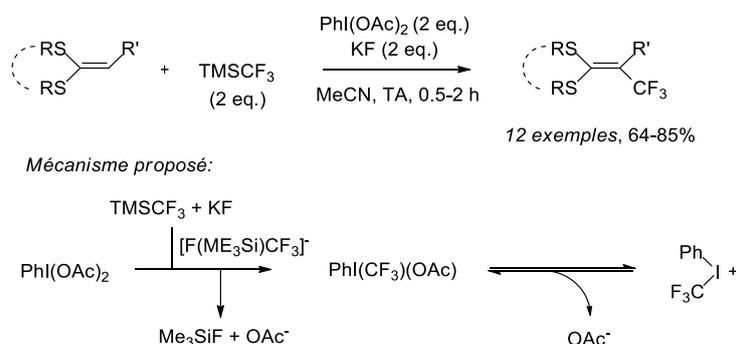


Schéma 53

Cette brève introduction sur la fluoroalkylation d'oléfines activées montre qu'il est difficile de classer ces réactions en fonctions du métal utilisé mais que la source du fluoroalkyle, les substrats et les conditions de réactions jouent tous un rôle primordial afin de comprendre la nature et le comportement des intermédiaires réactionnels mis en jeu.

2.3-Fluoroalkylation d'énamides catalysée par le Fe(II)

2.3.1-Objectif

Fort de ces données bibliographiques et des résultats précédemment obtenus dans notre équipe, nous avons souhaité étudier la réaction de fluoroalkylation d'énamides en présence d'une catalyse au fer (II) (Schéma 54). Le choix du fer en tant que catalyseur dans des réactions de couplage connaît actuellement un essor important. Son utilisation est en adéquation avec les principes fondamentaux

⁵² L. Ling, K. Liu, X. Li, Y. Li, *ACS Catal.*, **2015**, *5*, 2458-2468.

⁵³ C. Xu, J. Liu, W. Ming, Y. Liu, J. Liu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 9104-9109.

de la chimie éco-compatible ;⁵⁴ il permet en effet d'éviter la mise en œuvre de métaux classiques (Pd, Rh, Ru,...) plus coûteux et plus difficiles à recycler, tout en permettant le développement de nouvelles méthodes équivalentes en terme d'efficacité, de régiosélectivité et de stéréosélectivité.

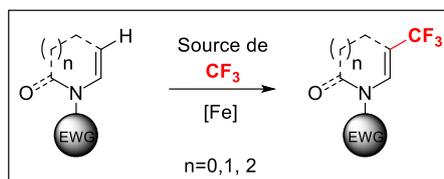


Schéma 54

2.3.2-Résultats⁵⁵

Afin de réaliser la réaction de trifluoroalkylation d'énamide, notre choix s'est porté sur l'utilisation du réactif de Togni comme source de CF₃ (Schéma 55). Comme décrit dans les paragraphes précédents, ce dernier peut réagir en tant qu'électrophile ou intermédiaire radicalaire selon les conditions de la réaction offrant ainsi un large champ d'application. Il est à noter que l'utilisation de 1-trifluorométhyl-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one **2** (réactif de Togni II), plus stable que le 3,3-diméthyl-1-(trifluorométhyl)-1,2-benziodoxole (réactif de Togni I), comme source de CF₃ connaît un essor relativement important. Récemment des études de voltamétrie cyclique menées par l'équipe de Togni ont mis en évidence que le réactif de Togni I possède un plus faible potentiel de réduction mono-électronique et serait ainsi moins enclin à générer un radical trifluorométhyle.⁵⁶ De plus, le réactif de Togni II étant facilement recyclable à partir de l'acide 2-iodobenzoïque libéré lors de la réaction diminuant ainsi son coût d'utilisation, nous avons fait le choix de l'utiliser en tant que source de trifluorométhyle pour notre étude.

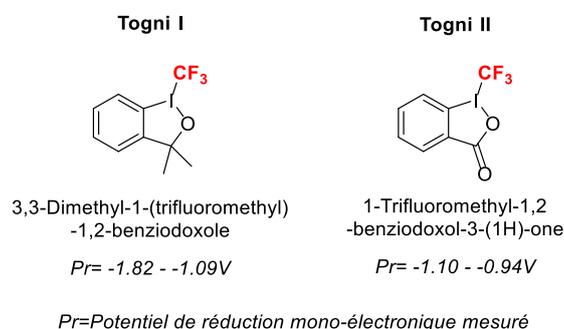


Schéma 55

2.3.2.1-Optimisation de la réaction

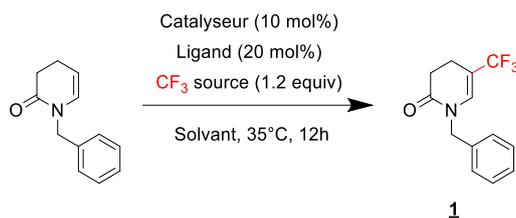
L'étude d'optimisation de la réaction a été réalisée à partir de l'énamide endocyclique 1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one, obtenue via l'imide correspondant et choisi comme substrat modèle. Une étude sur la nature du solvant, le catalyseur, la température ainsi que les quantités de réactifs mis en jeu a montré que les conditions optimales sont obtenues via l'utilisation de FeCl₂ (10 mol%) en présence du réactif de Togni II (1.2 eq.) dans le dichlorométhane à 35°C. Fort de ces conditions, on a

⁵⁴ a) C. L. Sun, G. J. Li, Z. J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1293-1314. b) I. Bauer, H. J. Knolker, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 3170-3387.

⁵⁵ R. Rey-Rodriguez, P. Retailliau, P. Bonnet, I. Gillaizeau, *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 3572-3575 et les références cités.

⁵⁶ J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 650-382.

ainsi obtenu l'énamide **1** avec 84% de rendement et une totale régiosélectivité sur la position β (Tableau 1, entrée 1).



Entrées	Catalyseur	Ligand	Source de CF ₃	Base	Solvant	Rendement [%]
1	FeCl ₂	-	Togni II	-	DCM	84
2	FeCl ₂	-	Togni II	-	ACN	81
3	FeCl ₂	-	Togni II	-	PEG-200	0
4	FeCl ₂	-	Togni II	-	TPGS-750	11
5	FeCl ₂	-	Togni II	-	glycerol	21
6	FeCl ₂	-	Togni II	-	[BMIM][PF ₆]	43
7	FeCl ₂	-	Togni II	-	NMP	29
8	-	-	Togni II	-	DCM	0
9	FeCl ₂ (99.998%)	-	Togni II	-	DCM	77
10	FeCl ₂	-	Togni II (0.9 eq.)	-	DCM	58
11	FeCl ₂	-	Togni II	-	DCM (TA)	77
12	FeCl ₂	-	CF ₃ SO ₂ Cl	-	DCM	59
13	FeCl ₂	-	CF ₃ SO ₂ Na	-	DCM	0
14	FeCl ₃	-	Togni II	-	DCM	39
15	Ferrocene	-	Togni II	-	DCM	55
16	Cu(OAc) ₂	-	Togni II	-	DCM	58
17	Cu ₂ O	-	Togni II	-	DCM	0
18	CuCl	-	Togni II	-	DCM	32
19	AlCl ₃	-	Togni II	-	DCM	38
20	Sc(OTf) ₃	-	Togni II	-	DCM	0
21	SnCl ₂	-	Togni II	-	DCM	65
22	FeCl ₂	-	Togni II	K ₂ CO ₃ (2 equiv)	ACN	54
23	FeCl ₂	Phenantroline	Togni II	K ₂ CO ₃ (2 equiv)	ACN	60

Tableau 1

Dans le but de développer une méthode de synthèse « éco-compatible » et en accord avec les principes de la chimie verte, différents solvants ont été testés suivant nos conditions réactionnelles. Grâce à leur faible toxicité et pouvant être facilement recyclables, les polyéthylènes glycols ou les glycérols sont souvent utilisés en tant qu'alternative « verte » pour de nombreuses réactions incluant la catalyse homogène. Depuis 2008, Lipshutz a également décrit la viabilité de certains surfactants tel que le TPGS-750M afin de développer la catalyse de métaux de transition dans l'eau.⁵⁷

⁵⁷ J. C. Fennewald, B. H. Lipshutz, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 1097– 1100.

Malheureusement, lors de l'utilisation du PEG-200 (Tableau 1, entrée 3) aucune trace de produit de trifluorométhylation n'a été observé tandis que de très faibles rendements sont obtenus en présence de l'amphiphile non ionique TPGS-750 (Tableau 1, entrée 4). En présence de solvant protique comme le glycérol (Tableau 1, entrée 5) et la NMP (Tableau 1, entrée 7), une légère augmentation du rendement est observée mais reste cependant insuffisante pour conserver ces solvants pour la suite de l'optimisation. En revanche, l'utilisation du liquide ionique [BMIM][PF₆] a quant à lui permis d'effectuer la trifluorométhylation avec un rendement moyen (Tableau 1, entrée 6). De plus il est à noter qu'une fois le produit souhaité extrait, la réutilisation de la matrice liquide ionique/chlorure de fer (II) restante a permis d'effectuer une deuxième fois la réaction sans ajout de solvant ou de catalyseur avec un rendement équivalent.

Alors que la réaction ne fonctionne pas en absence de fer (Tableau 1, entrée 8), l'utilisation de fer ultra-pur (Tableau 1, entrée 9) a permis de confirmer que la catalyse est bien portée par le fer et non pas par la présence d'autres métaux résiduels présents dans les complexes métalliques généralement utilisés. En portant notre attention sur la source de trifluorométhyle, on a pu constater que la présence du réactif de Togni II dans des proportions non-stœchiométriques ne permettait pas de conserver le rendement initial (Tableau 1, entrée 10). De la même façon l'utilisation d'autres sources de trifluorométhyle plus économiques et/ou plus stables telles que le CF₃SO₂Cl (Tableau 1, entrée 12) ou le sel CF₃SO₂Na (Tableau 1, entrée 13) ne permettent pas d'isoler le composé souhaité avec de bon rendement.

Alors que la modification du catalyseur au fer (Tableau 1, entrée 14 et 15) implique également une chute significative du rendement, l'utilisation de complexes de cuivre (Tableau 1, entrée 16 à 18) conduisent au produit de trifluorométhylation attendu mais avec des rendements nettement moins satisfaisants. En considérant alors le caractère acide de Lewis du FeCl₂, nous avons voulu démontré que la réaction de trifluorométhylation n'impliquait pas exclusivement un mécanisme d'addition électrophile. Ainsi en utilisant des complexes métalliques possédant un caractère acide de Lewis plus puissant tel que le chlorure d'aluminium (Tableau 1, entrée 19) ou le triflate de scandium (Tableau 1, entrée 20), on a pu confirmer cette hypothèse par une chute importante du rendement, voire aucune trace du produit souhaité. De façon surprenante, l'utilisation de chlorure d'étain (Tableau 1, entrée 21) permet de fournir le composé trifluorométhylé avec un bon rendement supposant alors un mécanisme similaire à une réaction de couplage qui à notre connaissance n'a jamais été décrit dans la littérature pour la trifluorométhylation à partir de liaison Csp²-H.

Notre méthode de synthèse impliquant une réaction d'élimination lors du mécanisme décrit *vide infra* nous avons souhaité introduire le K₂CO₃ (Tableau 1, entrée 22) en tant que base externe afin de faciliter l'étape d'élimination nécessaire à l'obtention de l'énamide substitué ; toutefois, nous avons alors observé une forte diminution du rendement de la réaction.

2.3.2.2-Champ d'application

Une fois le procédé mis au point et afin de définir les limites de cette méthode, nous l'avons testée sur des énamides variés conduisant d'une manière générale aux composés trifluorométhylés désirés avec des rendements allant de modérés à très bons et une complète régiosélectivité sur la position

béta de l'énamide (Schéma 56). Il est à noter que la synthèse des énamides de départ a été réalisée soit par réduction des phosphates d'énols ou des imides correspondant.⁵⁸

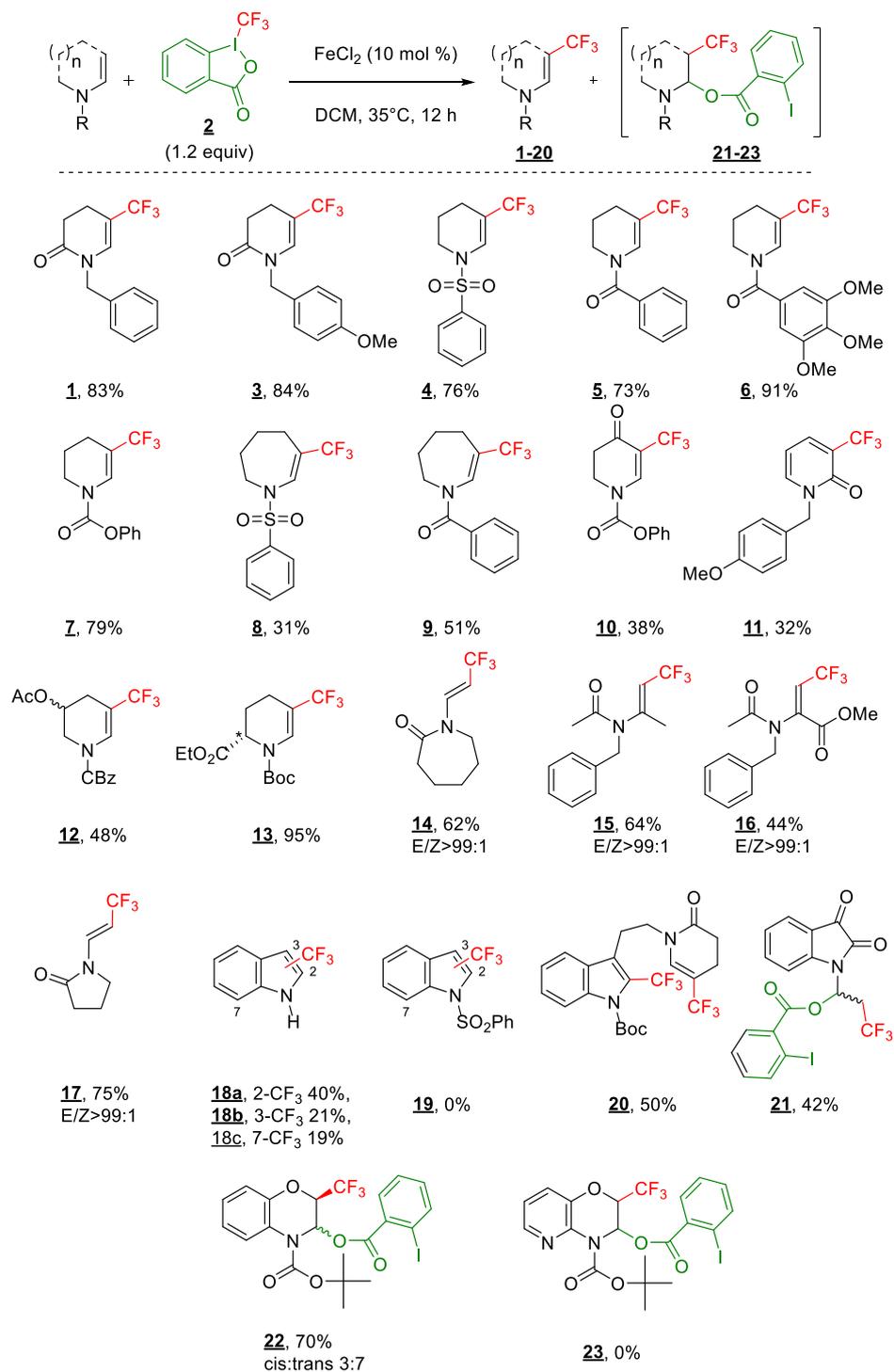


Schéma 56

Dans un premier temps, la nature du groupement électro-attracteur a été modifiée conduisant aux produits trifluorométhylés **1** à **7** souhaités de type énamide, ène-sulfonamide ou ène-carbamate. Alors que la réaction semble efficace sur les énamides cycliques à 6 chaînons, la trifluorométhylation

⁵⁸ N. Gigant, Thèse 2012, Université d'Orléans.

des composés à 7 chaînons semble plus délicate pour fournir les composés attendus **8** et **9**. Comme décrit précédemment, cette différence de réactivité est liée à la réaction d'élimination supposée pour laquelle un intermédiaire di-substitué de configuration *cis* est nécessaire mais dont la formation n'est pas favorisée pour nos substrats à 7 chaînons. Fort de ces résultats, cette méthode de synthèse est également compatible avec les composés possédant des groupements post-fonctionnalisables tel que l'énaminone **10**, la pyridinone vinylogue **11** et l'acétate **12** mais également à partir d'énamide chiral substitué en alpha par un groupement ester **13**. Dans le cas des énamides acycliques **15** à **17** une totale régio- et diastéréosélectivité sont observées. Ces résultats sont confirmés par des expériences 2D NOESY en RMN ¹H. La réaction a été étendue aux composés indoliques ; malheureusement en accord avec les travaux de l'équipe de Togni décrit en présence d'une catalyse au rhénium,⁵⁹ aucune régiosélectivité n'a été observée sur l'indole non protégé fournissant alors les produits de mono-trifluorométhylation **18a** à **18c** en position 2, 3 et 7 dans des proportions similaires à celles décrites dans la littérature. De la même façon, aucune trace de produit **19** n'est obtenue lorsque l'indole est protégé par un groupement sulfonyle. Par ailleurs, aucune chimiosélectivité n'est observée à partir de l'énamide dérivé de la tryptamine fournissant ainsi le composé di-trifluorométhylé **20**.

Alors qu'en présence de dérivé de la benzopyridoxazine, la complexation supposée entre le fer et l'azote du groupement pyridine ne permet pas de fournir le composé souhaité **23**, l'utilisation de substrats de type benzoxazine ou dérivé d'ysatine a permis d'isoler les produits de difonctionnalisation **21** et **22** avec des rendements modérés. Si nous supposons que ces produits représentent une des étapes intermédiaires de la réaction, la régénération de la double liaison de l'énamide ne peut se faire que par l'élimination du proton au pied du CF₃ et d'un nucléofuge, l'ester arylique ortho-iodé. Dans le cas du composé **22** l'apport électronique du doublet d'électrons de l'oxygène va diminuer l'acidité du proton au pied du CF₃ et ainsi limiter l'étape d'élimination. Pour le composé **21**, c'est la faible électroattractivité de l'enchaînement lactame-carbonyle qui va diminuer cette acidité et permettre de conserver le produit oxotrifluorométhylé.

2.3.2.3-Etude mécanistique

Afin de déterminer le mécanisme mis en jeu lors de la réaction de trifluorométhylation catalysée par le Fe(II), nous nous sommes tout d'abord attachés à effectuer la réaction en présence de divers inhibiteurs de radicaux (Schéma 57). Décrit dans les travaux de Loh,⁵¹ l'utilisation de TEMPO dans les conditions standards permet de générer l'espèce TEMPO-CF₃, quantifiable via la RMN du fluor ¹⁹F, et permettant de valider la formation de radicaux CF₃ au sein de la réaction. Afin de confirmer ces résultats, d'autres inhibiteurs de radicaux tels que la benzoquinone et le BHT ont été utilisés en proportion stœchiométrique et catalytique, une inhibition totale de la réaction a alors pu être observée appuyant l'hypothèse de la nature radicalaire de cette réaction de trifluorométhylation.

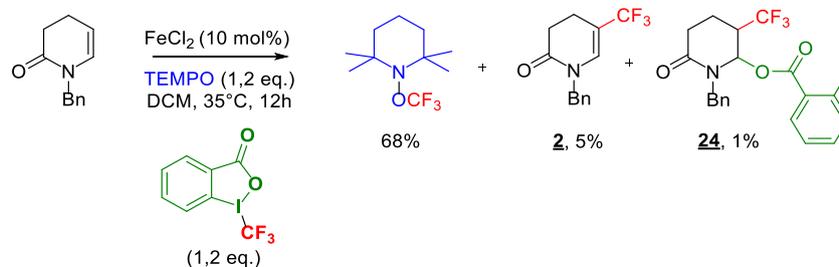
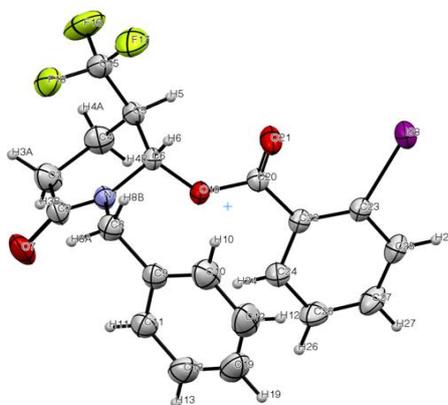
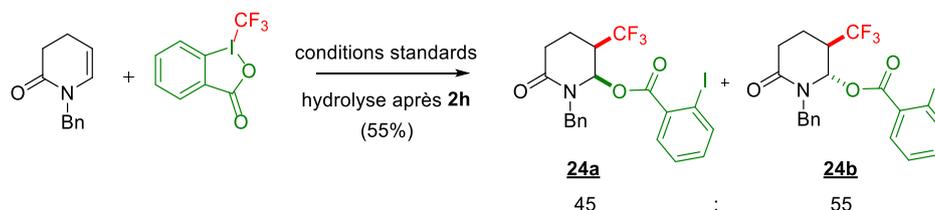


Schéma 57

⁵⁹ E. Mejia, A. Togni, *ACS Catal.*, **2012**, 2, 521-527.

Par ailleurs, nous avons pu observer que dans certains cas nous isolions le composé disubstitué. Considérant ce dernier comme un intermédiaire probable de réaction et afin de valider cette théorie, nous avons décidé de stopper la réaction de manière prématurée en réalisant l'hydrolyse de la réaction au bout de 2 heures. Les produits di-substitués d'oxytrifluorométhylation **24a** et **24b** sont alors obtenus avec un rendement de 55% (Schéma 58) selon un ratio de 45:55 en faveur du diastéréoisomère *trans* dont la structure a pu être déterminée par cristallographie aux rayons X (Image 1).



Forts de ces observations, nous postulons le mécanisme suivant faisant intervenir la formation d'un radical CF_3^\bullet généré par la réduction mono-électronique du réactif de Togni II en présence de Fe(II) et libérant l'ion aryl carboxylate (Schéma 59). Dans un premier temps le radical CF_3^\bullet libéré va s'insérer en position β de l'azote, position la plus nucléophile de l'énamide, et induire la formation du radical en position α , position la plus électrophile (intermédiaire **A**).

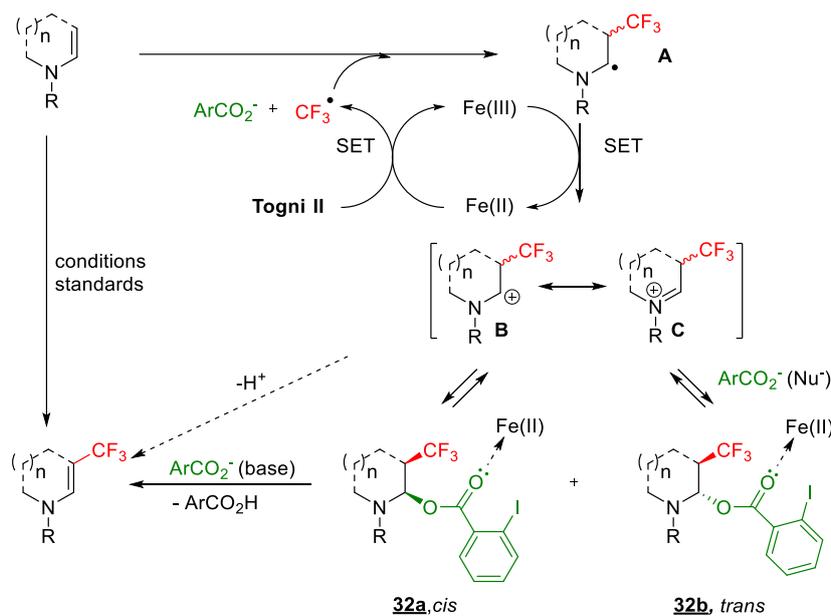


Schéma 59

Un second transfert mono-électronique entre cet intermédiaire radicalaire **A** et le complexe de fer(III) va permettre de régénérer le degré d'oxydation initial du Fe(II) et former l'espèce carbocationique **B** et sa forme limite correspondante, l'ion iminium **C**. L'ion carboxylate présent dans le milieu va alors jouer le rôle de nucléophile et venir s'additionner sur l'intermédiaire **B** ou **C** pour mener aux deux diastéréoisomères *cis* et *trans*, respectivement **24a** et **24b**. Une dernière étape de réaction d'élimination à partir des composés **24a** et **24b** fournit l'énamide β trifluorométhylé attendue, et ceci grâce à plusieurs conditions réunies. La première étant que l'acidité du proton au pied du trifluorométhyle est fortement augmentée par la propriété fortement électroattractrice de ce groupement CF₃ rendant ce proton plus labile. De plus, la propriété acide de Lewis du FeCl₂ permet d'activer le caractère nucléofuge de l'ester arylique par complexation avec le doublet non liant de l'oxygène du carbonyle. Enfin, l'ion carboxylate, toujours présent dans le milieu, va jouer le rôle de base et initier l'élimination en arrachant le proton au pied du CF₃ pour donner le composé souhaité. La réaction d'élimination n'est possible qu'à partir du diastéréoisomère *cis* **32a**. Nous supposons que le diastéréoisomère *trans* ne pouvant pas réaliser la réaction d'élimination, s'accumule dans le milieu réactionnel et fournit l'énamide trifluorométhylée **2** après retour par l'intermédiaire **B** ou **C**. Comme proposé dans le schéma réactionnel ci-dessous (Schéma 60), l'addition nucléophile de l'ion carboxylate sur l'intermédiaire carbocationique **B** ou **C** opère selon un mécanisme S_N1 conduisant préférentiellement au diastéréoisomère *cis* via un état de transition « chaise » le plus favorable.

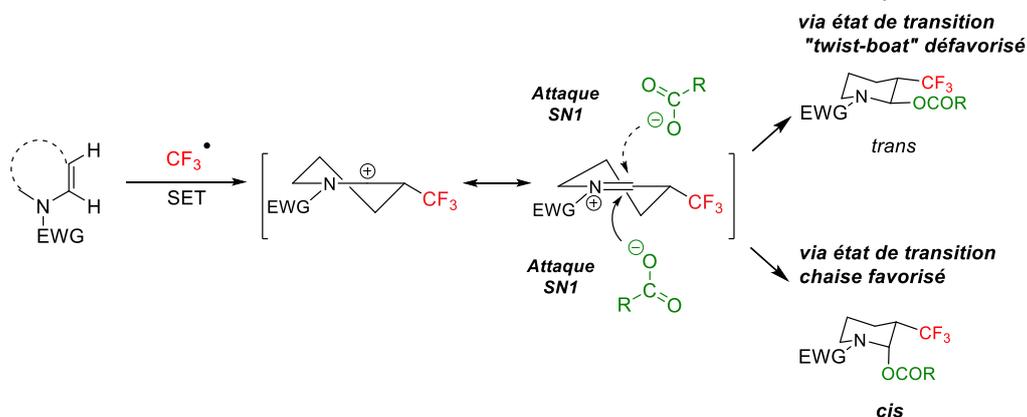
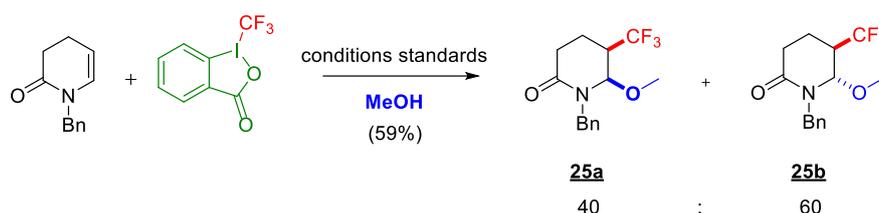
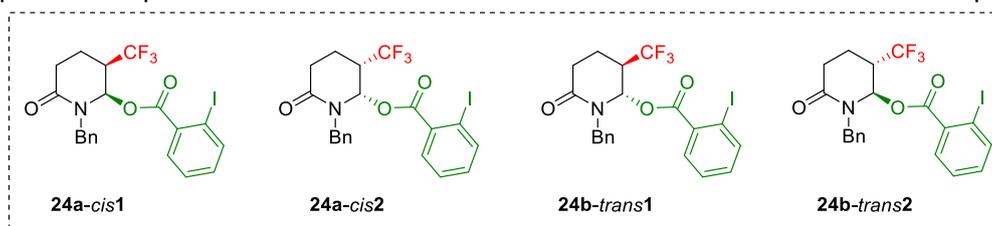


Schéma 60

La présence des intermédiaires réactionnels **B** et **C** (Schéma 59) a été mise en évidence par l'addition de méthanol en excès lors de la réaction afin de piéger l'espèce carbocationique formée pour donner les produits di-fonctionnalisés **25a** et **25b** selon un ratio cis:trans de 40:60 (Schéma 61).



Afin de déterminer les propriétés structurales et énergétiques des différents isomères mis en jeu, des calculs par constante d'équilibre ont été effectués sur le composé **24** en collaboration avec P. Bonnet (ICOA Orléans).⁵⁵ L'optimisation théorique des niveaux DFT des 4 isomères géométriques possibles ont ainsi pu être comparés à l'énergie du cristal de **24b** précédemment obtenu (Tableau 2). Grace à ces résultats on observe alors que les isomères *cis* possèdent une énergie nettement inférieure aux composés *trans* permettant de favoriser leur formation en accord avec le mécanisme proposé.



Isomère XX	Position CF ₃ /ArCO ₂	Stéréochimie	Différence d'énergie par rapport au cristal (kcal/mol)
24a-cis1	Ax/Eq	<i>cis</i>	-1.12
24a-cis2	Eq/Ax	<i>cis</i>	-0.74
24b-trans1	Eq/Eq	<i>trans</i>	-0.26
24b-trans2	Ax/Ax	<i>trans</i>	-0.45
Cristal (24b-trans2)	Ax/Ax	<i>trans</i>	0

Tableau 2

2.4-Conclusion et perspectives

Bien que la fluoroalkylation de liaisons Csp²-H d'oléfines riches soit peu décrite dans la littérature, on peut observer que la plupart des méthodes développées à ce jour peuvent être classées suivant trois catégories distinctes. La première étant l'addition d'électrophile de réactif fluoré ; elle nécessite la plupart du temps d'être catalysée par un acide de Lewis et requiert la présence d'une base afin de régénérer finalement la double liaison C=C. Le développement de nouveaux réactifs, tel que le réactif de Togni II, a permis de combiner la source de fluoroalkyle et la base nécessaire à la réaction. La seconde approche implique des espèces radicalaires nécessitant alors la présence d'initiateur de radicaux d'origine métallique, organique ou d'une source lumineuse externe afin d'opérer les différents échanges mono-électroniques nécessaires. La dernière catégorie concerne les réactions de couplages réalisées à partir de dérivés fluoroalkyle halogénés en présence de complexe métallique afin de permettre l'introduction de ce groupement sur la double liaison C=C activée.

Ainsi, nous avons développé le premier exemple de trifluorométhylation d'énamide non aromatique catalysée par le fer (II) suivant des conditions douces, compatibles avec de nombreuses fonctions et totalement régiosélective (Schéma 62). L'étude du mécanisme a montré qu'il s'agit d'un mécanisme radicalaire avec formation du radical trifluorométhyle CF₃[•] en présence de Fe(II) et du réactif de Togni II. Nous avons ainsi mis en évidence l'importance du fer (II) jouant d'une part le rôle d'acide de Lewis lors de la dernière étape d'élimination mais permettant surtout de réaliser deux transferts monoélectroniques indispensables au déroulement de la réaction. De plus, le réactif de Togni II a un rôle majeur puisqu'il permet de générer une source radicalaire de fluoroalkyle (CF₃[•]) mais également une base sous forme d'ion aryle carboxylate (ArCO₂⁻) précurseur de la réaction d'élimination nécessaire à l'obtention de l'énamide trifluorométhylée finale.

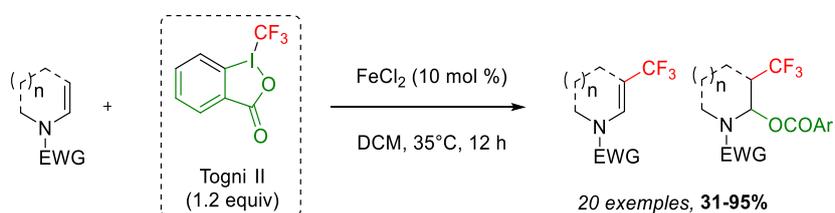


Schéma 62

3. Azidation d'énamides catalysée par le Fe(II)/Fe(III)

3.1-Azidation d'oléfines via difonctionnalisation

Depuis leur découverte par Peter Griëß en 1864, la synthèse d'azotures organiques a connu un intérêt considérable dont les applications ont pu être valorisées dans différents domaines. Largement étudiés en science des matériaux notamment pour leurs propriétés explosives⁶⁰ ou bien dans des stratégies de bioconjugaison en biochimie et chimie bio-organique via des réactions « click »,⁶¹ leur activité biologique ainsi que leur réactivité ont également permis la synthèse de molécules bioactives azotées. La présence d'azoture en tant que groupement fonctionnel nécessaire à l'activité d'une molécule a été parfaitement illustrée dans les années 1960 via la synthèse de l'AZT utilisée en tant que premier traitement pour l'infection du VIH et qui continue d'être exploitée aujourd'hui dans le cadre de la trithérapie (Schéma 63).⁶²

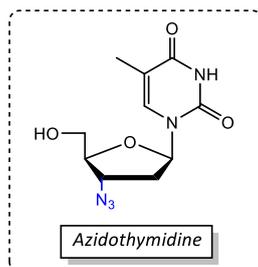


Schéma 63

Dans un contexte similaire, l'utilisation d'azoture en tant que précurseur de fonctions chimiques tel que les amines, isocyanates, phosphazène et nitrènes,⁶³ intervient dans la synthèse de composés bioactifs et/ou naturels en tant qu'intermédiaires réactionnels pour l'introduction de fonctions azotées (Schéma 64).⁶⁴

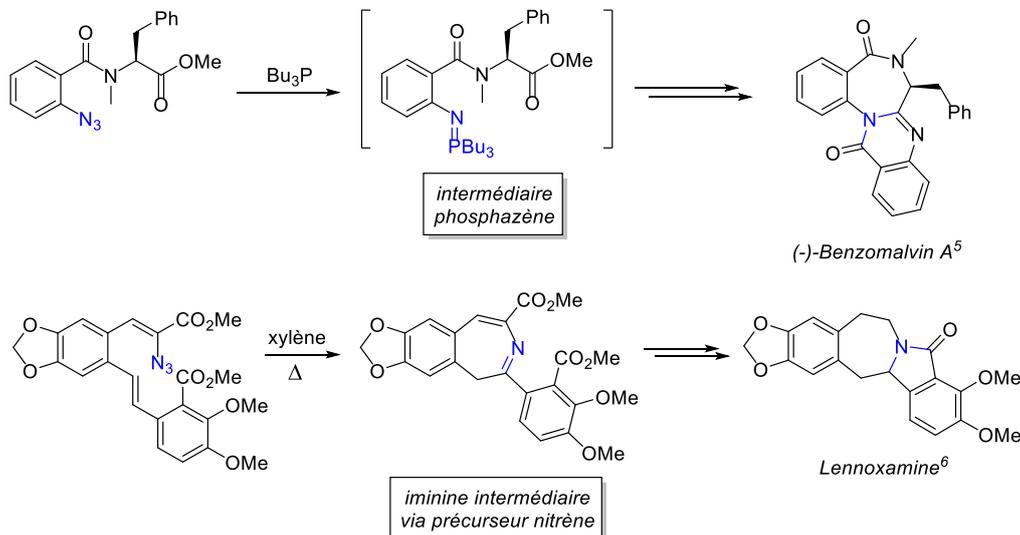


Schéma 64

⁶⁰ S. Bräse, K. Banert, *Organic Azides: Syntheses and Applications*, Wiley-VCH: Weinheim, **2010**.

⁶¹ P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 4905-4979.

⁶² a) J. P. Horwitz, J. Chua, M. Noel, *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2076-2078. b) D. M. Huryn, M. Okabe, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1745-1768.

⁶³ S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 5188-5240.

⁶⁴ a) P. Van den Steen, P. M. Rudd, R. A. Dwek, G. Opdenakker, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **1998**, 33, 151-208. b) J. R. Bishop, M. Schuksz, J. D. Esko, *Nature*, **2007**, 446, 1030-1037 c) C. J. Moody, G. J. Warrellow, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1990**, 1, 2929 – 2936. d) C. M. Rojas, *Molecular Rearrangements in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2015.

Alors que la formation de liaison C-C est l'un des enjeux majeur en chimie organique, le développement de nouvelles méthodes de synthèse pour la formation de liaison C-N est en plein essor, l'introduction de fonctions azotures restant une stratégie de choix dans ce cas. Ainsi, plusieurs travaux de la littérature décrivent l'introduction de liaison C-N à partir de liaison Csp³-H ou bien par substitution nucléophile.⁶⁰ L'azidation d'alcènes par di-fonctionnalisation directe de la double liaison C=C constitue cependant une alternative élégante permettant à la fois d'introduire un groupement azoture ainsi qu'une seconde fonction chimique potentiellement post-fonctionnalisable. Malgré cet engouement, l'azidation d'alcènes souffre néanmoins de différents points faibles. Elle est en effet souvent décrite sur des alcènes dits « activés » tel que des dérivés du styrène ou sur des alcènes terminaux tandis que peu de méthodes de synthèse impliquent la di-fonctionnalisation d'alcènes internes. De plus, alors que la régiosélectivité de la réaction d'azidation intramoléculaire a été largement étudiée, le contrôle de cette régiosélectivité lors de réaction intermoléculaire reste l'une des difficultés majeures de ces stratégies. Si l'on s'attache maintenant à l'étude des réactifs utilisés pour l'azidation d'oléfines, depuis leurs découvertes dans les années 1900, les halogénures d'azotures ont ainsi été largement décrits. Ils permettent l'introduction sur une double liaison d'un azoture et de différents groupements tel qu'un halogène, un alcool, un carbonyle... (Schéma 65).⁶⁵ Qu'ils soient utilisés directement ou bien générés lors de la réaction, ces composés ont montré une très faible stabilité, due à leur forte réactivité, ainsi qu'une forte toxicité. L'utilisation d'halogénure d'azoture très volatil, nécessite l'utilisation de protocoles souvent contraignants ayant entraîné la recherche de méthodes alternatives pour réaliser ces réactions d'azidation. Alors que des travaux récents tendent à les utiliser suivant des conditions de réactions dites éco-compatibles,⁶⁴ différentes stratégies de synthèse ont pu être proposées depuis ces dernières années mettant en œuvre des sources alternatives contraignantes et tout aussi efficaces.

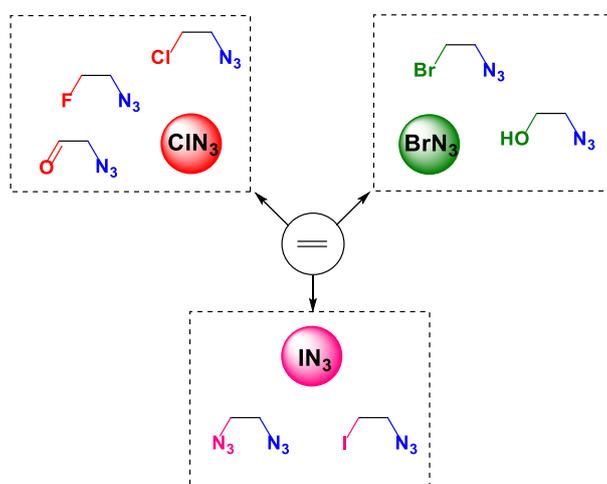


Schéma 65

Ainsi tout d'abord, en raison de leur forte réactivité et d'une certaine stabilité, l'utilisation de composés d'iode hypervalent constitue l'une des possibilités les plus étudiées pour ces réactions. En les générant in situ ou bien en les isolant en tant que réactifs stables, la formation de ces composés constitués d'une liaison « I-N₃ » va permettre de générer une source d'azoture radicalaire et/ou nucléophile via le clivage de cette liaison. Par ailleurs, fort de l'engouement de l'utilisation de complexes métalliques pour la fonctionnalisation d'oléfines via des réactions de couplages, l'azidation métallo-catalysée ou métallo-assistée en présence d'une source nucléophile d'azoture (TMSN₃, NaN₃,...) s'est également imposée comme une méthode de choix. Ainsi ces deux stratégies pour

⁶⁵ R. A. Valiulin, S. Mamidyala, M. G. Finn, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 2740-2755.

lesquelles nous nous proposons de décrire les récentes avancées, sont également compatibles entre elles et ont permis l'émergence d'une troisième approche par l'azidation d'alcènes activés via l'utilisation de composés d'iode hypervalent couplée à la présence d'un complexe métallique.

3.1.1-Via l'utilisation d'iode hypervalent en absence de métaux

Cette première méthode d'azidation, basée sur la faible interaction de la liaison entre l'atome d'iode et l'atome d'azote, consiste à coupler un composé d'iode hypervalent à une source d'azoture afin de former directement un intermédiaire réactionnel très réactif et capable de générer une espèce radicalaire en absence d'initiateur (i.e. acide de Lewis, métal ou radical). Pour la réaction d'azidation, le mécanisme généralement décrit dans la littérature fait intervenir l'homolyse d'un intermédiaire di-azoture généré par un composé d'iode hypervalent $\text{PhI}(\text{OR})_2$ et d'une source de N_3 nucléophile (Schéma 66).

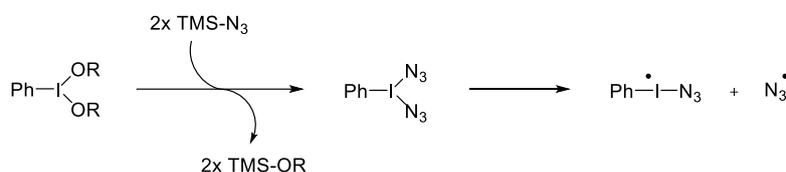


Schéma 66

Fort de cette stratégie pour la génération d'azoture radicalaire, l'équipe d'Antonchick a récemment développé l'azidoarylation intramoléculaire d'alcènes pour la synthèse d'oxindoles (Schéma 67).⁶⁶

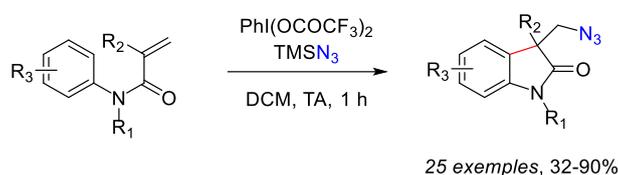


Schéma 67

Ainsi en décrivant un double échange de ligand entre le $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ et le TMSN_3 pour la formation du radical azoture, il propose le mécanisme suivant (Schéma 68). Une fois l'azoture inséré sur la double liaison $\text{C}=\text{C}$ en β du carbonyle, le radical formé **B** va être piégé par l'aryle et donner l'intermédiaire **C** qui va se réaromatiser pour donner l'oxindole souhaité **D**.

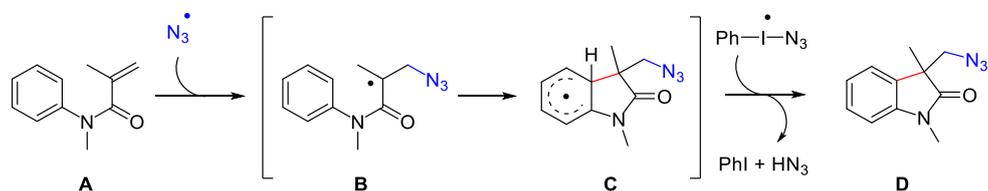


Schéma 68

Outre l'azidation intramoléculaire, l'insertion de groupements post-fonctionnalisables (N_3 , CN , OR ,...) via la disubstitution intermoléculaire d'alcènes activés permet de perfectionner ou d'élaborer des voies de synthèses innovantes. Dans cette optique, l'équipe de Liang a proposé l'oxyazidation de

⁶⁶ K. Matcha, R. Narayan, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 7985-7989.

styrènes via l'introduction d'un groupement azoture et d'une fonction N-hydroxyphthalimide (Schéma 69).⁶⁷

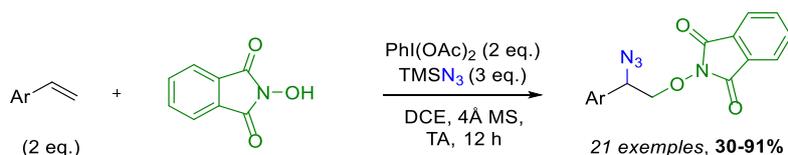


Schéma 69

En accord avec les précédents travaux de Chang,⁶⁸ Liang décrit la formation d'un radical phthalimide N-oxyde en présence de PhI(OAc)₂ (Schéma 70).

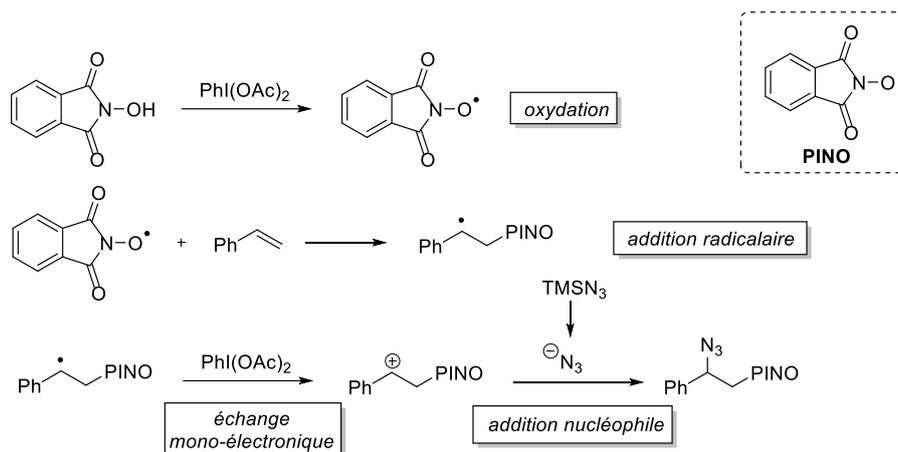


Schéma 70

La radical PINO[•] ainsi formé va venir s'insérer sur la double liaison C=C du styrène et former le radical benzyle. Le transfert mono-électronique résultant entre l'iode hypervalent et l'espèce radicalaire génère un carbocation benzyle sur lequel va pouvoir s'ajouter l'azoture via une attaque nucléophile de type Markovnikov pour donner le produit d'oxydation.

Durant la finalisation de nos travaux sur l'azidation d'énamides, le groupe de Dodd a décrit simultanément la di-azidation et l'azido-oxyamination d'énamides acycliques de type styrène via l'utilisation du couple d'iode hypervalent et d'une source de N₃ nucléophile (Schéma 71).⁶⁹

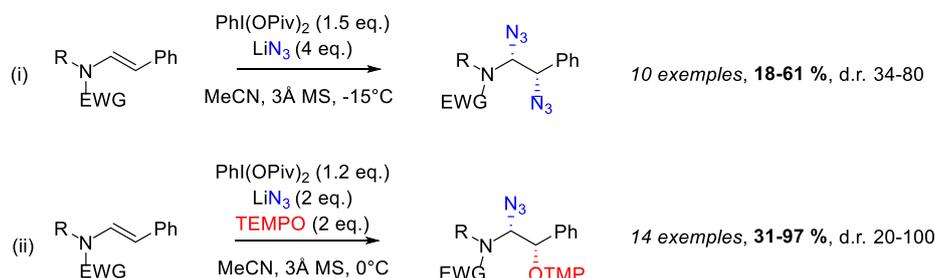


Schéma 71

En utilisant l'azoture de lithium comme source nucléophile d'azoture couplé au PhI(OPiv)₂ (réaction i, schéma 71), ils ont pu réaliser la diazidation d'une série d'énamides de type styrène avec des rendements moyens à bons, et observer une diastéréosélectivité *cis*. Lors de l'étude du

⁶⁷ 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.

⁶⁸ J. M. Lee, E. J. Park, S. H. Cho, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7824-7825.

⁶⁹ S. Nocquet-Thibault, A. Rayar, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 1-7.

mécanisme, l'ajout de TEMPO lors de la réaction a permis d'obtenir préférentiellement le produit d'azido-oxyamination (réaction ii, schéma 71). Fort de ces observations, deux voies possibles de mécanisme ont ainsi été proposées pour l'azidation et l'azido-oxyamination d'énamides, une voie « ionique » et une voie radicalaire (Schéma 72).

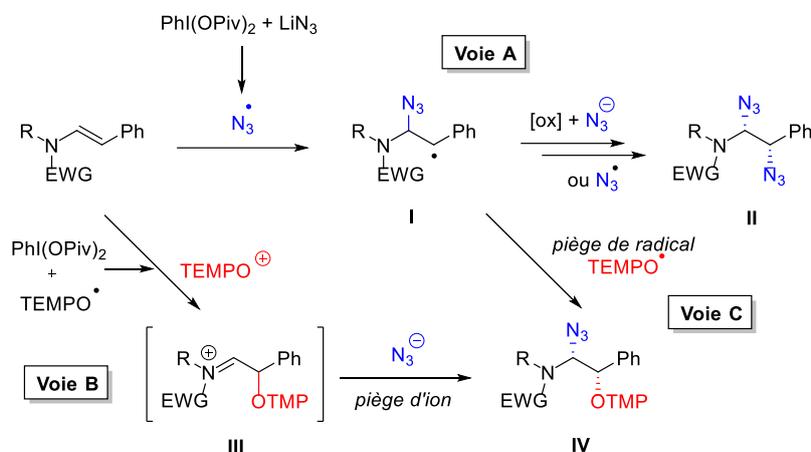


Schéma 72

Ainsi pour l'étude de la réaction de diazidation (voie **A**), l'introduction du radical azoture s'effectue préférentiellement en position α de l'azote de l'énamide, le caractère électrophile de cette position ainsi que la tendance nucléophile du radical N_3 pouvant justifier de cette préférence. La suite du mécanisme met en jeu l'oxydation du radical **I** en position β de l'azote formant alors un carbocation sur cette position et générant une inversion de polarité de type Umpolung, en opposition avec le caractère initialement nucléophile de ce carbone. Sans exclure la voie radicalaire, l'insertion d'un second groupement azoture nucléophile ou radicalaire permet d'obtenir le produit de diazidation **II**. Une proposition de mécanisme pour l'azido-oxyamination est avancée selon deux voies d'accès possibles. La première (voie **B**) consiste en l'attaque nucléophile de la position β de l'énamide sur l'espèce électrophile $TEMPO^+$ générant l'espèce iminium **III** sur laquelle l'azoture va pouvoir s'insérer pour donner le produit observé **IV**. La seconde voie (voie **C**) propose une première étape similaire à la réaction de diazidation fournissant l'espèce radicalaire **I** piégée par le TEMPO pour donner le produit d'azido-oxyamination **IV**.

Du fait de son efficacité pour la fonctionnalisation d'alcènes activés dans des conditions considérées « douces », l'azidation d'oléfines en présence d'iode hypervalent a été étendue à des hétérocycles oxygénés tels que les glycols. Initialement décrit par l'équipe de Tingoli sur des alcènes et des éthers d'énols,⁷⁰ l'azido-phenylsélénylation de cette famille de composés a pu être mise en évidence via les travaux de Nifantiev (Schéma 73).⁷¹

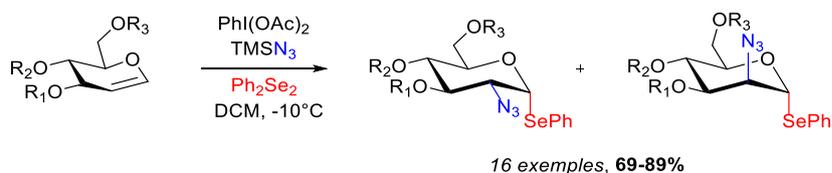


Schéma 73

⁷⁰ M. Tingoli, M. Tiecco, D. Chianelli, R. Balducci, A. Temperini, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6809-6813.

⁷¹ Y. V. Mironov, A. A. Sherman, N. E. Nifantiev, *Mendeleev Commun.*, **2008**, 18, 241-243.

En décrivant la formation d'un radical azoture via le couple $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{TMSN}_3$, l'équipe de Nifantiev propose le mécanisme suivant (Schéma 75).

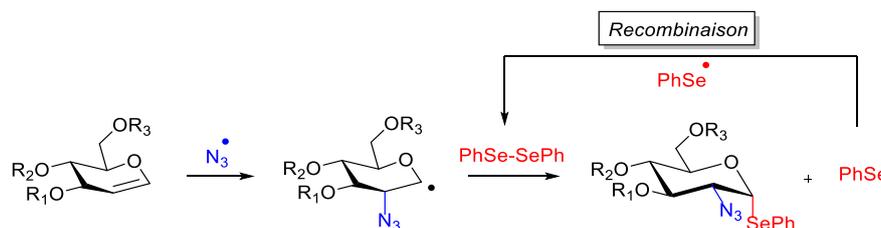


Schéma 75

Après addition de l'azoture en position β de l'oxygène, le radical anomère formé est piégé par le diséléniure de diphenyle pour donner le produit d'azido-phenylselenation en libérant le radical PhSe^\bullet . Lors de ces travaux, ils ont montré que la réaction secondaire consistant en l'attaque directe du radical selenium PhSe^\bullet sur la double liaison $\text{C}=\text{C}$ à la place de l'azoture pour donner le produit de diphenylselenylation se présente sous la forme d'un équilibre non favorisée où le radical PhSe^\bullet va préférer se recombiner pour redonner le diséléniure de diphenyle

Fort de cette dynamique, la synthèse de nouveaux réactifs combinant le groupement azoture à un iode hypervalent est devenue une alternative logique et élégante à l'utilisation de manière distincte des deux composés. En plus de combiner les deux fonctions nécessaires, ces composés obéissent aux principes de la chimie verte; assez stables pour être isolables et faciles d'utilisation. Issus des travaux décrits par Togni, le dérivé azoture correspondant apparait comme une source de choix pour les réactions d'azidation (Schéma 76).^{72,73,74} Du à sa faible disponibilité et à son coût élevé, l'utilisation du 1-Azido-1,2-benziodoxol-3(1H)-one est peu décrite dans la littérature. Cependant sa réactivité peu commune a récemment permis le développement de méthodes de synthèse élégantes pour l'azidation d'oléfines activées.

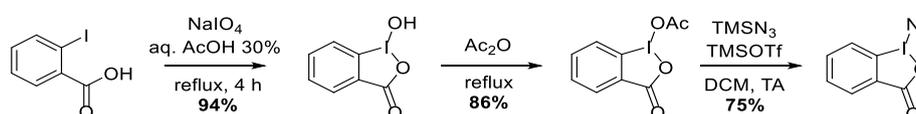


Schéma 76

L'équipe de Nevado a ainsi décrit l'une des premières utilisations de ce réactif azoture d'iode hypervalent pour l'arylazidation d'alcènes activés en présence de base (Schéma 77).⁷⁵

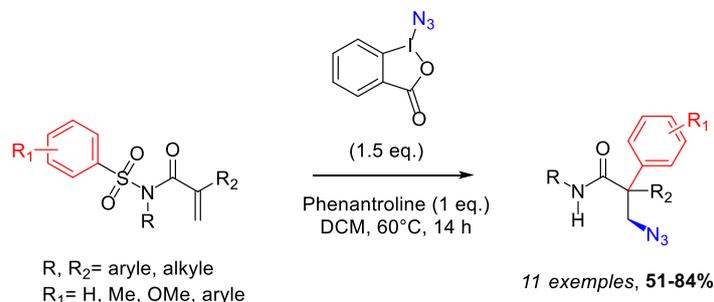


Schéma 77

⁷² S. Akai, T. Okuno, M. Egi, T. Takada, H. Tohma, Y. Kita, *Heterocycles*, **1996**, 42, 47-51.

⁷³ P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 2579-2586.

⁷⁴ D. Fernandez Gonzalez, J. P. Brand, J. Waser, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 9457-9461.

⁷⁵ W. Kong, E. Merino, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 5078-5082.

Dans le mécanisme proposé, Nevado décrit l'ouverture spontanée du 1-azido-1,2-benziodoxol-3(1H)-one par action du chauffage permettant de générer le radical azote nécessaire à la réaction (Schéma 78). Ce dernier s'insère en position β de la cétone α - β -insaturée générant l'espèce radicalaire carbonée **I** en position α du carbonyle. Une attaque « ipso » de l'aryle sulfonyle va former un intermédiaire cyclique **II** à 5 chaînons. Après réarrangement et perte d'une molécule de SO_2 , le radical azoté **III** régénère la fonction amide en présence de trace d'eau dans le milieu.

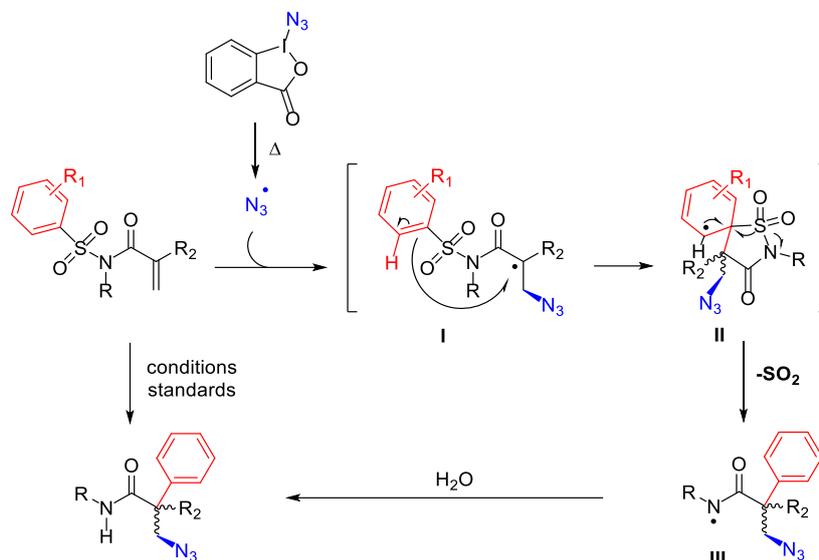


Schéma 78

En s'appuyant sur le mécanisme d'homo-clivage décrit dans le chapitre précédent pour l'activation du réactif de Togni II, l'équipe de Studer a proposé l'utilisation du 1-Azido-1,2-benziodoxol-3(1H)-one en présence de TEMPO-Na pour l'azido-oxygénation de divers alcènes dont des éthers d'énols (Schéma 79).⁷⁶

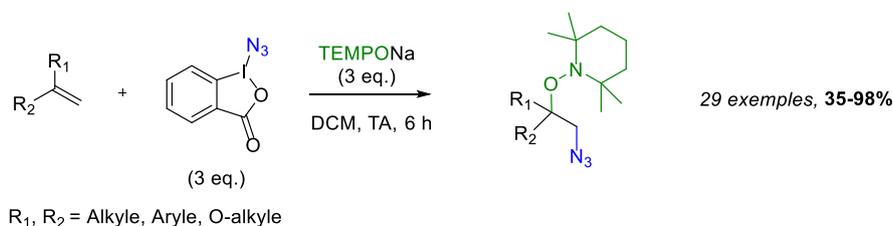


Schéma 79

Lors du mécanisme réactionnel proposé, c'est l'espèce TEMPO-Na qui initie la formation d'un radical azote en jouant le rôle de réducteur mono-électronique lors de l'ouverture de la source d'azote (Schéma 80). Une fois le radical formé, celui-ci vient s'insérer sur la position la moins substituée de la double liaison C=C et générer le radical carboné en α . Ce dernier est ensuite piégé par le TEMPO et fournit le produit d'azido-oxygénation observé.

⁷⁶ B. Zhang, A. Studer, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4548-4551.

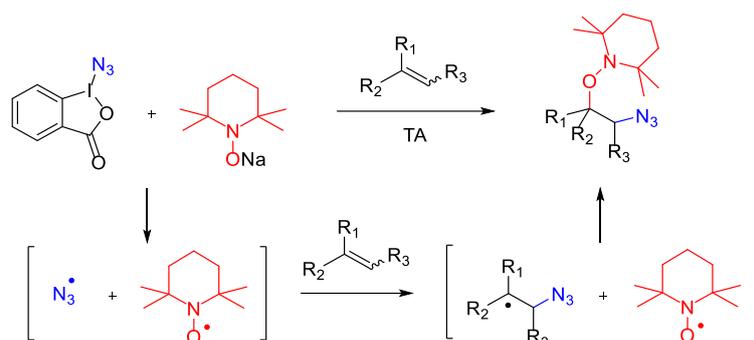


Schéma 80

3.1.2-Via l'utilisation d'un catalyseur métallique

Bien que certaines espèces organiques telles que le TEMPO puissent être à l'origine d'échanges mono-électroniques nécessaires aux réactions d'azidation radicalaires, l'utilisation de complexes métalliques au sein de ces réactions tend à accentuer cette notion d'échange électronique et permet d'éliminer les réactions parasites possibles dues à l'utilisation d'initiateur radicalaire. En supposant que le caractère d'acide de Lewis et/ou la tendance à générer des réactions de couplages n'entrent pas en compétition avec un possible mécanisme radicalaire, l'utilisation de complexe métallique a permis de développer de nouvelles approches synthétiques pour ces réactions d'azidations. Alors que l'utilisation de complexe de fer a été étudiée lors des réactions de di-azidation sur diverses oléfines,⁷⁷ l'insertion de complexes métalliques lors des réactions de mono-azidation a récemment fait l'objet d'avancées significatives grâce aux travaux de l'équipe d'Hartwig (Schéma 81).⁷⁸ Ce groupe a décrit l'azidation régiosélective de liaison Csp₃-H via une catalyse au Fe(II) en présence d'un ligand non chiral décrivant un mécanisme similaire à une réaction de couplage démontrant également l'intérêt de l'utilisation de métaux dans ces réactions.

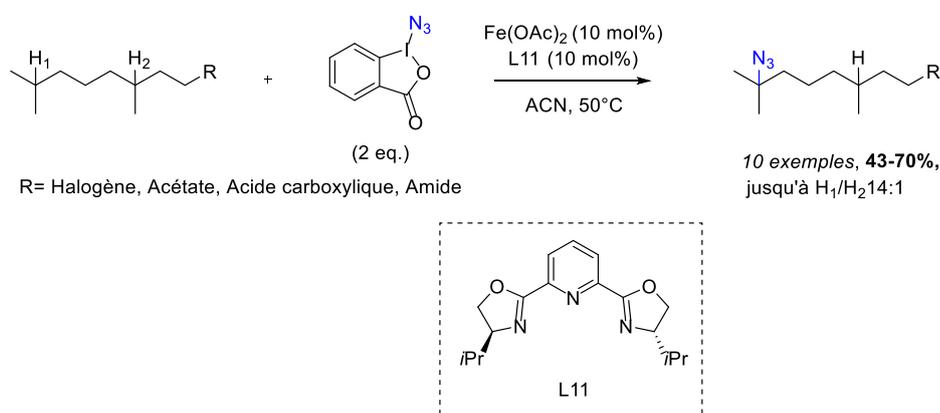


Schéma 81

A notre connaissance, l'azidation d'alcènes activés via l'utilisation de composés d'iode hypervalent de type Ph(OR)₂ ou de dérivés de type réactif de Togni couplés à un complexe métallique est peu décrite dans la littérature. Il est à noter que des travaux rapportent l'application de cette stratégie aux dérivés indoliques aromatiques en présence de Cu(II), toutefois ce point ne sera pas décrit dans ce manuscrit.⁷⁹

⁷⁷ S. D. Jong, D. G. Nosal, D. J. Wardrop, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4067-4105.

⁷⁸ A. Sharma, J. F. Hartwig, *Nature*, **2015**, 517, 600-604.

⁷⁹ H. Yin, T. Wang, N. Jiao, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 2302-2305.

Ainsi lors de l'optimisation des conditions réactionnelles pour la synthèse d'isoxazolines substituées par une fonction azoture, le groupe de Wang décrit l'efficacité du dérivé azoture du réactif de Togni II en présence de Cu(II) pour ces réactions (Schéma 82).⁸⁰

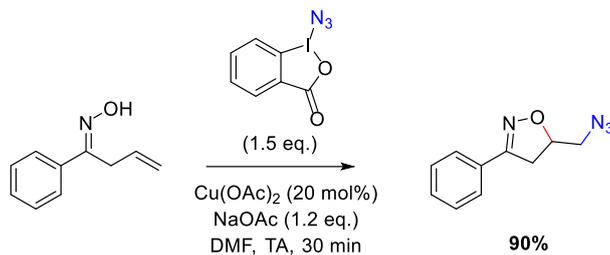


Schéma 82

En remplaçant dans ce cas la source d'azoture par le l'azoture de triméthyl silyle (TMSN₃), le temps de réaction est prolongé jusqu'à 24 heures et de légères diminutions de rendement sont observées (Schéma 83). Toutefois, ces conditions ont permis d'étendre le champ d'application de la réaction et un mécanisme a ainsi été proposé.

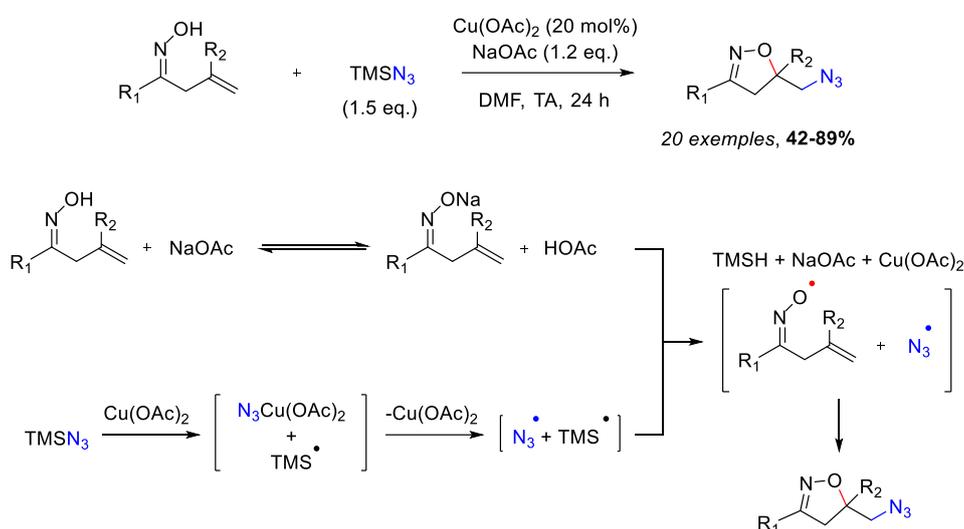


Schéma 83

Selon les conditions réactionnelles utilisées, Wang décrit la présence de deux espèces radicalaires qui viennent s'insérer sur la double liaison C=C du substrat. Ainsi selon le mécanisme proposé, le catalyseur de Cu(II) en présence de TMSN₃ initie une suite de réactions radicalaires permettant de générer le radical azoture ainsi que l'oxime radicalaire. Ce dernier ne peut se former que par l'existence d'un intermédiaire réactionnel sous la forme de sel de sodium, rendu possible par la présence de la base NaOAc dans le milieu. L'addition de ces deux radicaux sur la double liaison C=C va ainsi permettre de former l'isoxazoline substituée par un azoture.

⁸⁰ L. Zhu, H. Yu, Z. Xu, X. Jiang, L. Lin, R. Wang, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1562-1565.

3.1.3-Via l'utilisation d'un catalyseur métallique et d'iode hypervalent

Dans un autre contexte, l'azidation métallo-catalysée intermoléculaire pour l'introduction de groupements post-fonctionnalisables en présence d'un réactif d'iode hypervalent a également été étudiée. L'équipe de Wang a récemment décrit l'azidocyanation de type Markovnikov de styrènes via une catalyse au Cu(II) (Schéma 85).⁸¹

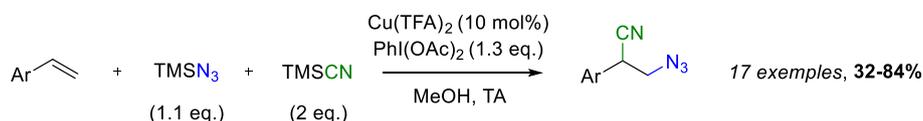


Schéma 85

En proposant la formation d'un radical azoture, via le couple $\text{PhI(OAc)}_2/\text{TMSN}_3$, ce dernier va venir s'insérer en position β de l'aryle afin de former le radical benzylique I (Schéma 86). Un transfert mono-électronique entre l'espèce radicalaire et le Cu(II) va permettre de générer le carbocation benzylique II sur lequel le nitrile nucléophile apporté par le TMSCN va venir s'additionner tout en formant une espèce Cu(I) pour donner le produit de di-substitution III. La ré-oxydation du catalyseur au cuivre par le diacétoxyiodobenzène va permettre de finaliser le cycle catalytique et justifie notamment l'utilisation de ce composé d'iode hypervalent dans des proportions stœchiométriques.

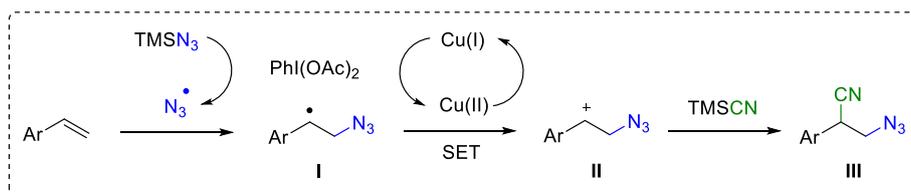


Schéma 86

En s'affranchissant cette fois de l'utilisation de composé d'iode hypervalent, d'autres réactions d'azidation ont été conduites sur différentes oléfines activées en présence de catalyseurs métalliques. L'utilisation de complexe de manganèse en milieu aérobique décrit par l'équipe de Jiao illustre parfaitement l'utilisation d'autres oxydants par ailleurs nécessaires à la génération d'espèces intermédiaires radicalaires (Schéma 87).⁸²



Schéma 87

Lors de l'étape (i) (Schéma 87), l'oxydation du complexe de Mn(II) en présence d'air va permettre de générer l'hydroxydibromomanganèse de degré d'oxydation (III). Intervenant alors dans l'étape (ii), ce dernier va permettre d'initier l'activation de la source d'azoture et générer le radical N_3^\bullet ainsi que l'alcool silylé résiduel. Fort de cette alternative pour la génération de radical azoture, l'équipe de Jiao a ainsi pu étendre le champ d'application de l'hydroxyazidation pour la synthèse de différents β -azido alcools (Schéma 88).

⁸¹ L. Xu, X. Q. Mou, Z. M. Chen, S. H. Wang, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 10676-10679.

⁸² X. Sun, X. Li, S. Song, Y. Zhu, Y. F. Liang, N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 6059-6066.

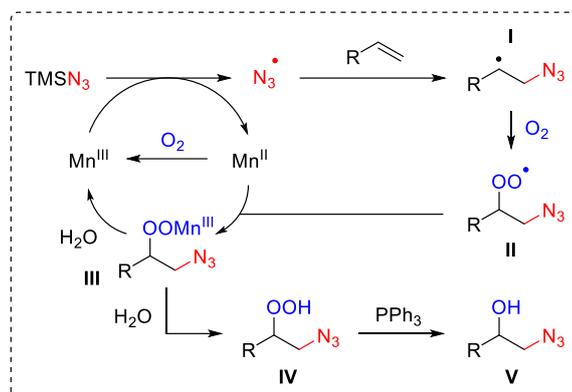
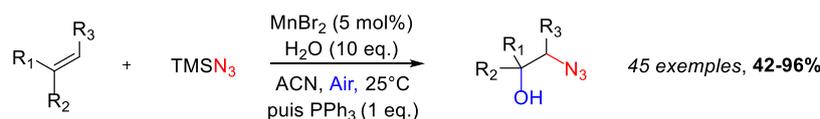


Schéma 88

Dans le mécanisme proposé, le radical azote va venir s'additionner sur le carbone le moins substitué pour former le radical carboné I. En présence d'air, cette espèce radicalaire va être piégée par le dioxygène pour donner un intermédiaire peroxy radicalaire II. Du fait de sa très faible stabilité, l'intermédiaire II va effectuer un transfert mono-électronique puis être stabilisé par le complexe de Mn(III) régénéré pour donner le complexe III. L'hydrolyse de ce dernier va permettre de former l'azido-péroxyde IV et libérer le Mn(III) pour compléter le cycle catalytique. En présence de triphénylphosphine, la réduction de composé isolable IV va permettre de donner l'azido-alcool V souhaité. Au vu de ce mécanisme, on peut noter l'importance du catalyseur de manganèse qui via un double transfert mono-électronique permet ainsi de générer le radical azote ainsi que de stabiliser l'intermédiaire réactionnel peroxyde.

Tout comme l'azido-phenylsélénylation de glycols décrite en début de ce chapitre via l'utilisation d'iode hypervalent (cf Schéma 75), l'azidation métallo-catalysée a pu être étendue à la fonctionnalisation de cette famille de composés notamment pour la synthèse d'analogues d'antigène-T. L'équipe de Sewald a ainsi pu réaliser l'azidochloration de glycols protégés en présence d'un complexe de Fe(III) (Schéma 89).⁸³

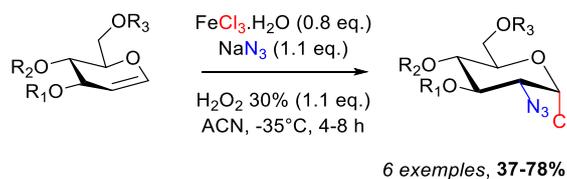


Schéma 89

Proposé préalablement dans un brevet par l'équipe de Naicker,⁸⁴ le mécanisme de cette réaction décrit la formation d'un radical azote généré par des réactions d'oxydoréduction entre le complexe de Fe(III) et une source de N₃ nucléophile (Schéma 90). L'attaque du radical azote en position β de l'oxygène suivi d'un transfert mono-électronique va être complété par l'attaque d'un ion chlorure sur le carbocation en position α. Malgré la présence d'eau oxygénée, aucun produit d'azido-hydroxylation n'a été observé par l'équipe de Sewald. De la même façon l'azidochloration dans ces conditions ou

⁸³ C. Plattner, M. Höfener, N. Sewald, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 545-547.

⁸⁴ S. Naicker, A. Noujaim, Patent US4935503, **1990**.

bien via l'utilisation d'halogénures d'azoture n'a jamais été décrite sur des alcènes de types énamides ou énamines non aromatiques. Ceci étant du à la faible stabilité de ces produits α -halogénés.

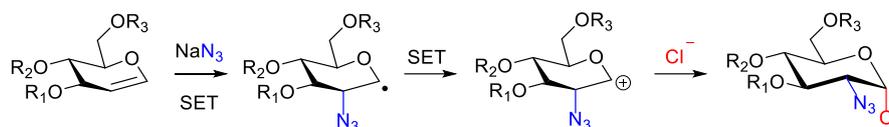


Schéma 90

Dans un registre plus particulier, l'aminoazidation et l'azidotrifluorométhylation ont également connu un essor récent via la catalyse métallique. La singularité de ces réactions vient du fait que l'azoture n'intervient que dans un second temps lors de la réaction en tant qu'espèce nucléophile ou radicalaire. Il s'insère respectivement sur le radical carboné ou le carbocation correspondant pour fournir le produit de difonctionnalisation en suivant la règle de Markownikov. Différentes méthodologies ont ainsi été décrites dans la littérature notamment via l'utilisation d'une catalyse au cuivre (Schéma 91).⁸⁵ Nécessitant l'activation radicalaire d'une source de trifluorométhyle par irradiation en présence lumière dans le domaine visible, l'équipe de Masson a également décrit l'azidotrifluorométhylation d'énamides et de dérivés du styrène en présence d'un catalyseur au ruthénium ou d'iridium.⁸⁶

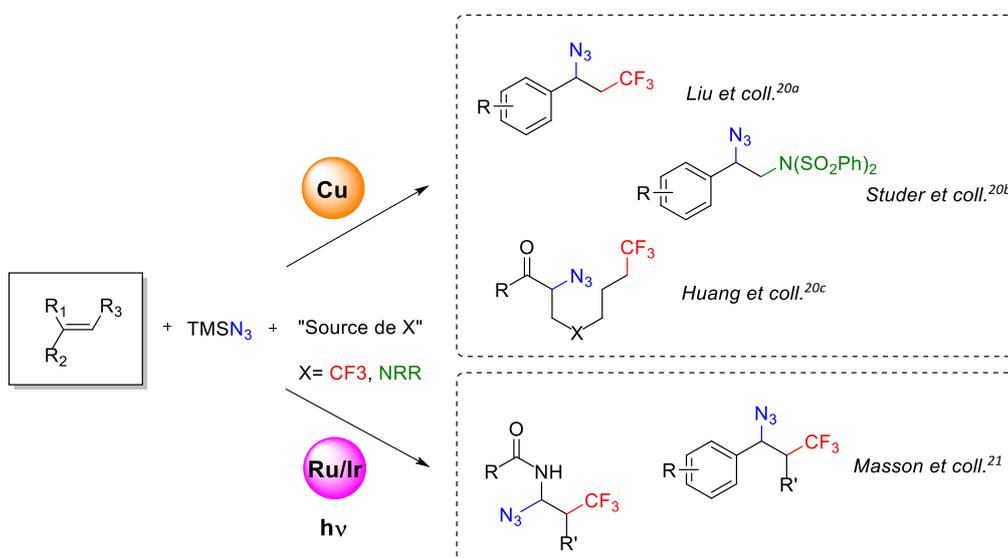


Schéma 91

Par ailleurs, l'équipe de Carreira a ainsi pu initier le développement de ces réactions sur des alcènes désactivés en présence d'une catalyse par un complexe de cobalt (Schéma 92).⁸⁷

⁸⁵ a) F. Wang, X. Qi, Z. Liang, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 1881-1886; b) B. Zhang, A. Studer, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1790-1798; c) L. Huang, J. S. Lin, B. Tan, X. Y. Liu, *ACS Catal*, **2015**, *5*, 2826-2831.

⁸⁶ a) A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1240-1243. b) G. Dagousset, A. Carboni, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4340-4343.

⁸⁷ J. Waser, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8294-8295.

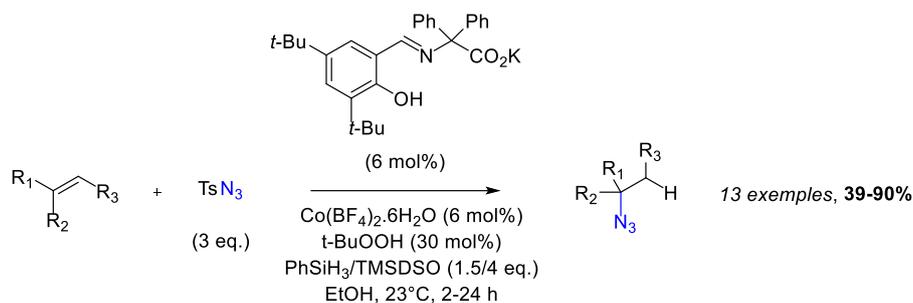


Schéma 92

Dans la perspective du développement d'une chimie plus éco-compatible et plus simple d'utilisation, l'hydroazidation d'alcènes a récemment été accomplie en présence de catalyseur au Fe(III) telle que décrit par Boger (Schéma 93).⁸⁸ Il est à noter que malgré la variété de substrats compatibles avec cette stratégie de synthèse, aucun produit d'hydroazidation n'a été observé à partir d'alcènes appauvris en électrons ; ces derniers préférant effectuer une réaction de réduction conjuguée.

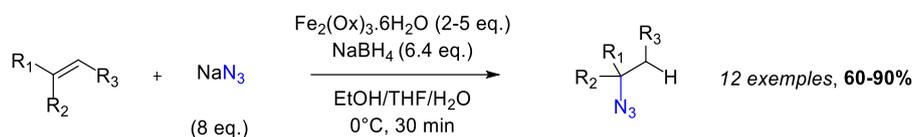


Schéma 93

3.1.4-Objectifs généraux

En conclusion de ce chapitre et forts de tous ces enjeux, nous avons souhaité étudier la difonctionnalisation d'énamide, oléfine riche en électrons, par l'introduction régiosélective en position α ou β de la double liaison C=C d'un groupement azoture et d'une fonction alcoolate, carboxylate ou hydroxyle sur l'autre site (Schéma 94). L'objectif étant ensuite d'utiliser ces groupements comme précurseurs d'autres fonctions et permettant d'accéder à divers composés plus complexes.

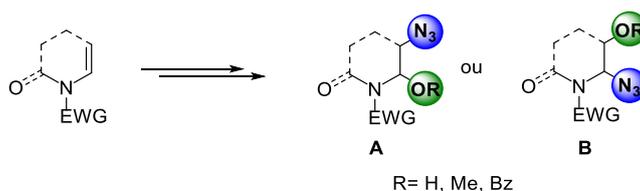


Schéma 94

Dans le but de développer une chimie éco-compatible, nous avons souhaité conserver l'utilisation de complexe de fer. Dans un premier temps l'utilisation de Fe(II), en rapport avec les travaux de trifluorométhylation en position C₃, permettra d'introduire sélectivement l'azoture en position C₂ tandis que la présence de complexe de Fe(III) favorisera une sélectivité inverse pour la position C₃.

⁸⁸ E. K. Leggans, T. J. Barker, K. K. Duncan, D. L. Boger, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1428-1431.

3.2-Azidation métallo-catalysée en position 2 d'énamide en présence de Fe(II)

3.2.1-Objectifs

Au vu de nos travaux précités et réalisés pour la trifluorométhylation d'énamides non aromatiques ainsi que des données de la littérature, nous avons souhaité réaliser l'azidation métallo-catalysée en position β d'énamides en présence du dérivé azoture issu du réactif de Togni II (Schéma 95). Comme décrit précédemment, l'azidation en position 2 d'énamides non aromatiques par difonctionnalisation de la double liaison C=C n'a été décrite qu'une seule fois et de manière concomitante à nos travaux par l'équipe de Dodd à partir de dérivés du styrène.⁶⁹ Par ailleurs, alors que le 1-azido-1,2-benziodoxol-3(1H)-one en présence d'un réducteur mono-électronique semble être une source efficace d'azoture radicalaire, l'utilisation de ce dérivé du réactif de Togni II en présence d'un catalyseur au fer n'avait jamais été décrite dans la littérature. Il nous paraissait alors intéressant d'en faire l'étude.

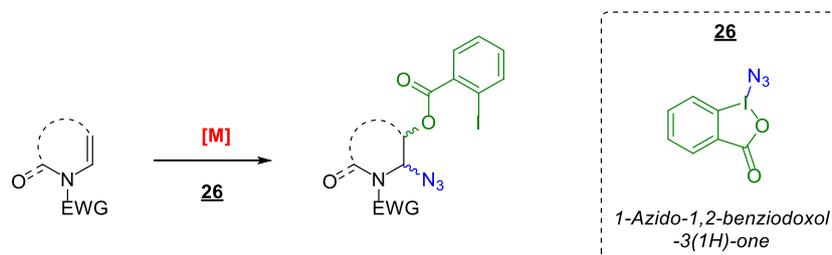


Schéma 95

3.2.2-Résultats

3.2.2.1-Mise en place et champ d'application

Nous avons débuté cette étude en conservant les conditions optimales obtenues lors de la réaction de trifluorométhylation appliquée aux énamides. L'azidation de l'énamide 1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one, choisi comme substrat modèle, a ainsi été réalisée en présence de FeCl₂ (10 mol%) et du 1-azido-1,2-benziodoxol-3(1H)-one (1.2 eq.) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant deux heures. Le produit d'azidoestérification est isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère **27** avec un bon rendement (Schéma 96).

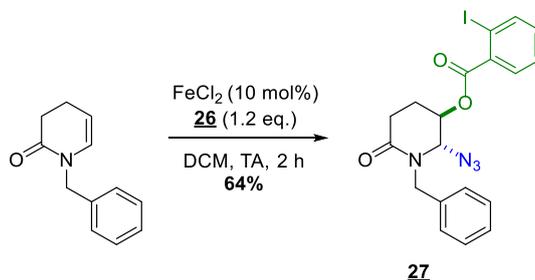


Schéma 96

Ce dernier a été caractérisé par étude monodimensionnelle et bidimensionnelle de la RMN du ¹H et du ¹³C, ainsi que par analyse structurale par rayons-X (Image 2). La détermination de la structure tridimensionnelle du composé **27** a permis d'observer la présence de l'ester aryl iodé en position β de

l'azote du lactame sur le carbone C5 et du groupement azoture sur le carbone C6 sous la forme d'un diastéréoisomère de configuration *trans*.

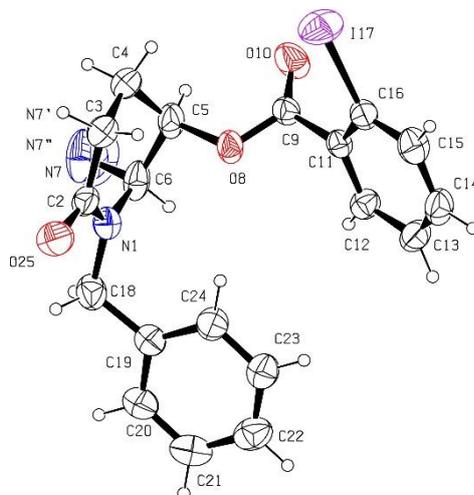


Image 2

Fort de ces résultats nous avons souhaité étendre le champ d'application de cette réaction à différents énamides non aromatiques cycliques ou acycliques (Schéma 97). Selon les conditions préalablement décrites, alors que les produits de difonctionnalisation sont obtenus avec des rendements moyens à bons pour les composés de type carbamate endocyclique **27** et cyclique **28** à 6 chaînons, aucune trace de produit attendue n'est observée à partir de l'ène-sulfonamide **29**. Il apparaît dans ce cas que le groupement sulfonyle possédant un fort effet électroattracteur est trop désactivant pour effectuer la réaction d'azidation sur la double liaison C=C. Le dérivé à 7 chaînons **30** ne fournit pas le produit d'azidation tandis que le dérivé de tétrahydroisoquinoline **31** est consommé mais seule la dégradation du composé est observée. Dans le cas de la furanone **32**, la double liaison C=C est appauvrie par la présence du carbonyle et la réaction de difonctionnalisation n'est pas observée. Les dérivés de la benzoxazine (tert-butyl 4H-benzo[b][1,4]oxazine-4-carboxylate) **33** et de la benzothiazine (tert-butyl 4H-benzo[b][1,4]thiazine-4-carboxylate) **34** fonctionnent également mais avec des rendements moyens ; la différence de réactivité entre ces deux composés pouvant être expliquée par le caractère donneur de l'oxygène comparé au soufre qui va venir activer la double liaison C=C de l'énamide. Lorsque la réaction d'azidation est effectuée sur des énamides acycliques de type vinyl-lactame à 6 ou 7 chaînons dont la double liaison C=C est terminale, les produits **35** et **36** sont obtenus avec de bons rendements, tandis qu'en présence du vinyl-urée **37** et de vinyl-cétoamide **38** on observe une forte diminution du rendement justifiée une nouvelle fois par la désactivation de la double liaison.

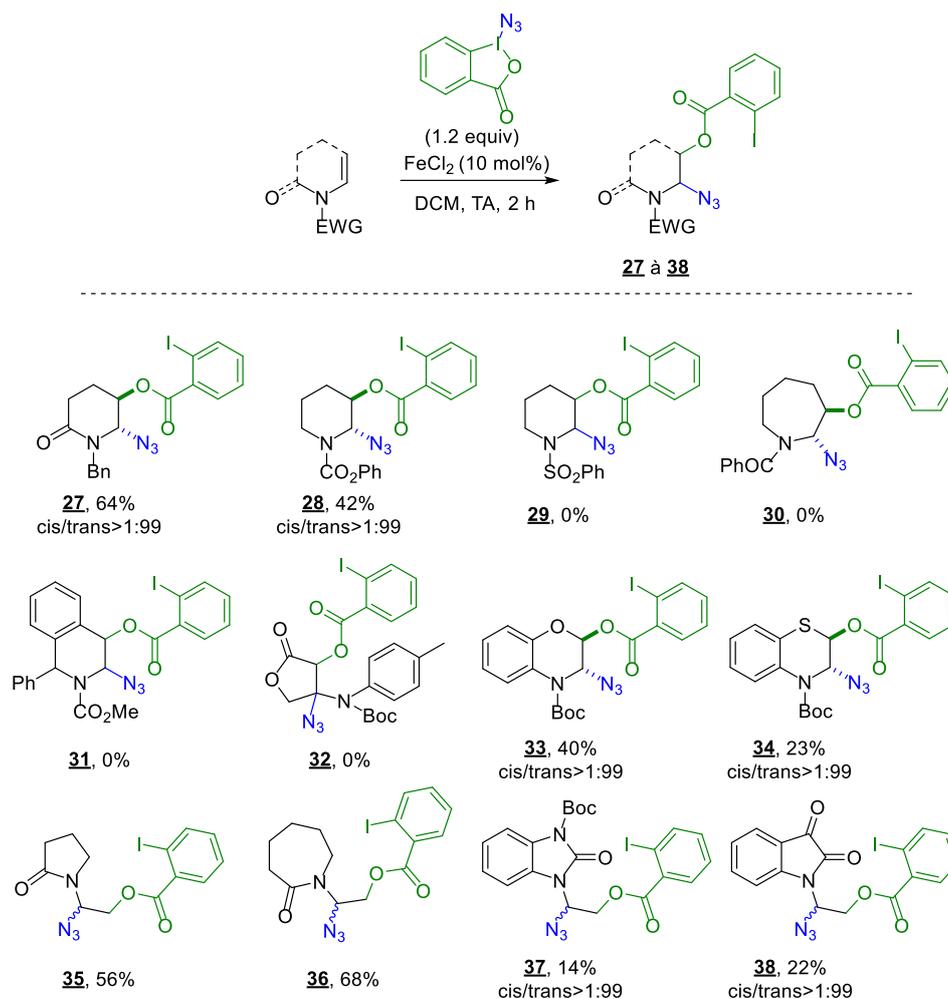
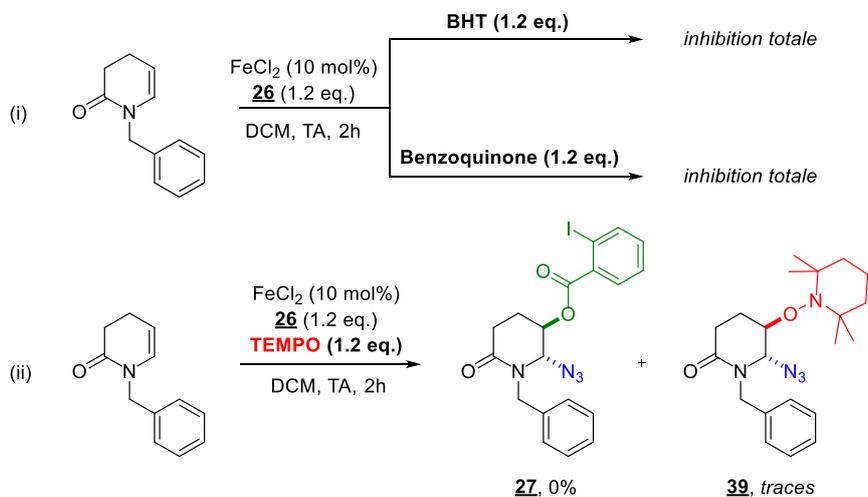


Schéma 97

3.2.2.2-Etude du mécanisme

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'étude du mécanisme en effectuant la réaction en présence de BHT, de benzoquinone ou de TEMPO afin de piéger les possibles intermédiaires radicalaires mis en jeu lors de la réaction d'azidation métalocatalysée (Schéma 98).



Schema 98

En présence de BHT (1.2 eq.) ou de benzoquinone (1.2 eq.), la réaction est totalement inhibée et la totalité du substrat de départ est récupérée permettant de valider la présence probable d'espèces radicalaires. Lorsque l'on ajoute du TEMPO aux conditions standards de la réaction, aucune trace de produit d'azidoestérification n'est observée ; le substrat de départ est totalement consommé et on observe un produit secondaire **39** provenant de l'insertion de TEMPO en position β de l'azote et du groupement azoture en position α . Cette dernière réaction permet d'avancer l'hypothèse de la formation d'un intermédiaire radicalaire carboné en position β qui va pouvoir être piégé par le TEMPO pour donner le produit d'hydroxyazidation **39** (Schéma 99). En proposant alors l'insertion de l'azoture en position α comme première étape d'addition on décrit le mécanisme de l'azidoestérification d'énamides suivant.

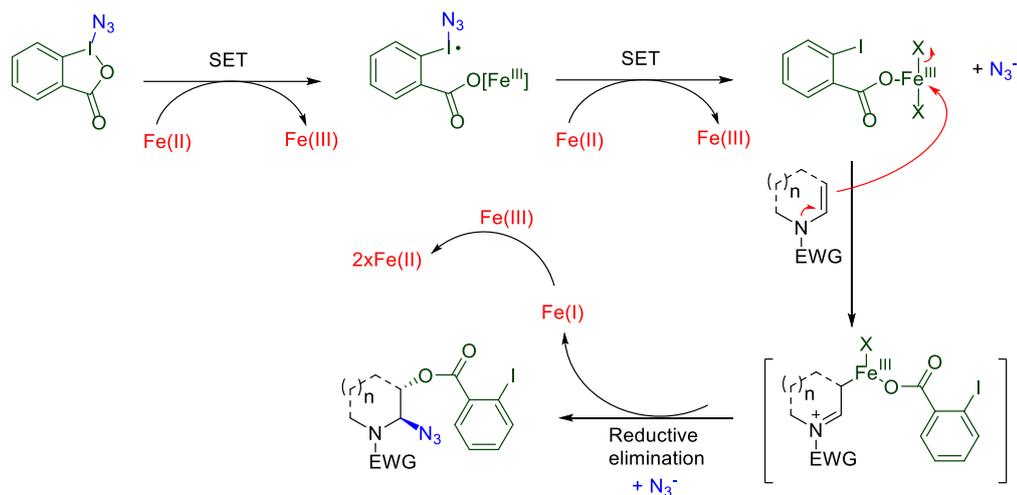


Schéma 99

En présence de Fe(II) comme réducteur mono-électronique, l'ouverture du 1-azido-1,2-benziodoxol-3(1H)-one va permettre de générer une source d'azoture nucléophile ainsi que l'espèce Fe(III) correspondante. L'attaque nucléophile de l'énamide sur cette espèce Fe(III) va ainsi permettre de générer l'intermédiaire iminium via le départ d'un des halogènes présents initialement sur le catalyseur. Une étape d'élimination réductrice ainsi que l'introduction de l'azoture sur l'iminium intermédiaire va ensuite permettre de donner le produit difonctionnalisé souhaité ainsi que l'espèce Fe(I) qui sera réoxydé en Fe(II) via la présence de Fe(III) dans le milieu réactionnel.

3.2.2.3-Post-fonctionnalisations diverses

Dans le but de valoriser cette méthode de synthèse et les produits d'azidoestérification formés nous avons envisagé des réactions de post-fonctionnalisation à partir des groupements fonctionnels introduits. Ainsi, décrite par l'équipe de Kobayashi,⁸⁹ la synthèse de pipéridines d'intérêts par ouverture de cycle de dérivés N,O-acétal tétrahydropyrane est une méthode élégante pour la formation de nouveaux hétérocycles difficiles d'accès (Schéma 100).

⁸⁹ M. Sugiura, H. Hagio, R. Hirabayashi, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 12510-12517.

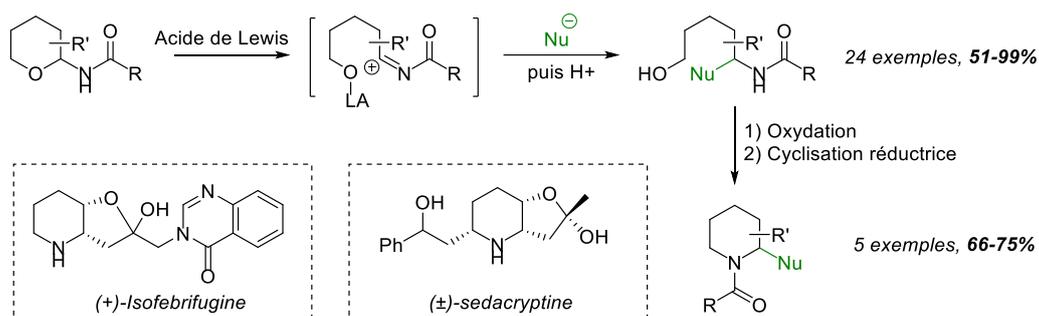


Schéma 100

L'un des avantages de cette méthode de synthèse réside dans le contrôle de la stéréosélectivité des groupements fonctionnels en position α et β de l'azote qui va préférentiellement donner le diastéréoisomère *cis* à l'inverse de l'attaque d'un nucléophile sur l'ion iminium intermédiaire cyclique correspondant qui donnera le diastéréoisomère *trans* majoritaire (Schéma 101).

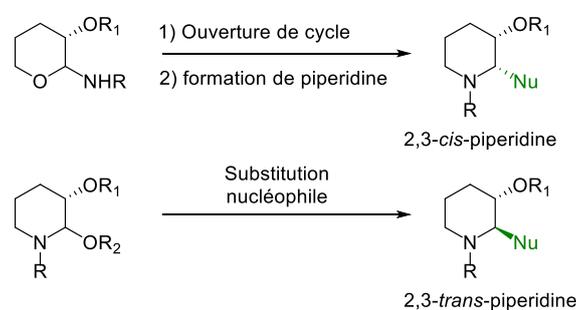


Schéma 101

Nous avons ainsi souhaité étendre cette stratégie à des substrats énamides afin de synthétiser de nouveaux composés diamides acycliques **I** pouvant également être précurseurs de noyaux hétérocycliques innovants par cyclisation réductrice tel que les composés **II**, **III** et **IV** à 8 ou 6 chaînons (Schéma 102) et d'étendre la diversité moléculaire. Les cycles à 8 chaînons seraient alors obtenus par condensation de l'amide précédemment endocyclique sur le carbonyle benzylique introduit (composé **II**) ou bien sur l'amide formé à partir de l'azoture (composé **III**). Le cycle à 6 quant à lui proviendrait de cette même réaction de l'amide exocyclique sur le second amide. Il est à noter que cette stratégie n'a jamais été décrite à partir d'un amina.

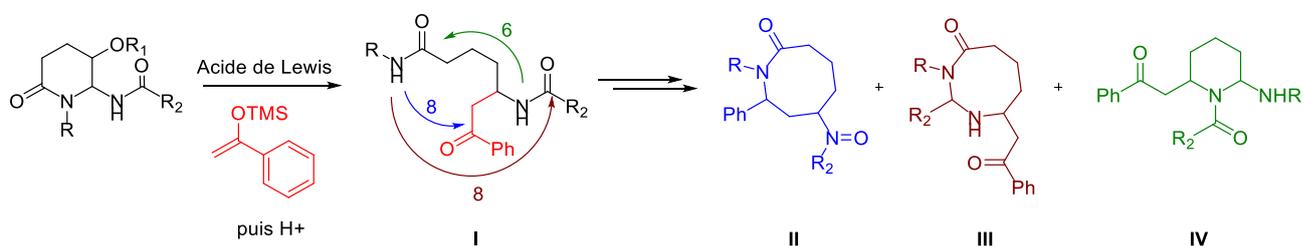
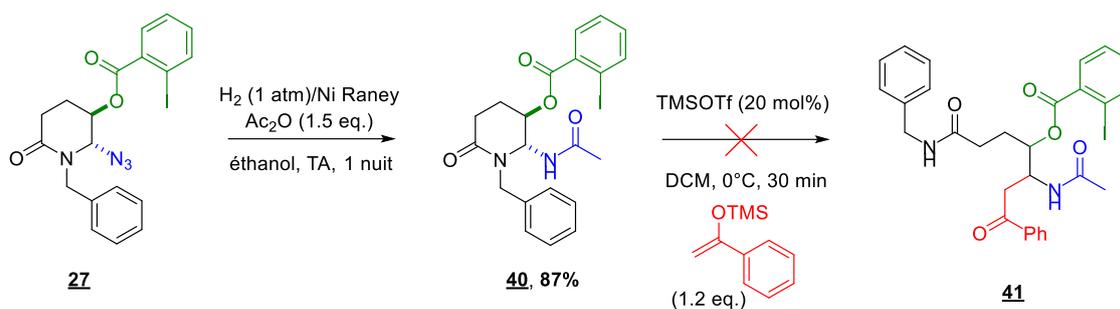
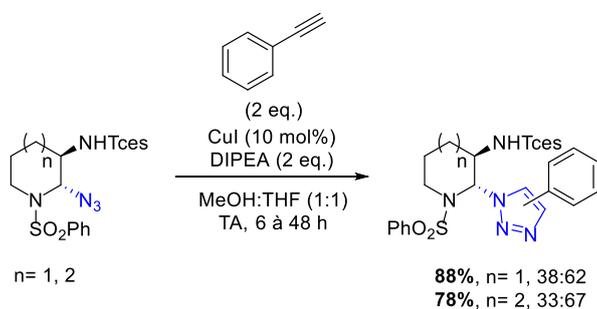


Schéma 102

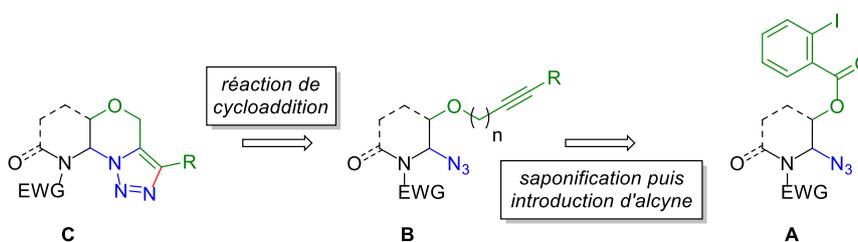
Dans un premier temps, la réduction-amidation monotopie de l'azoture en présence de Nickel de Raney sous atmosphère d'hydrogène a permis d'obtenir l'amide **40** correspondant (Schéma 103) avec un bon rendement. Ce composé **40** a ensuite été testé pour la réaction d'ouverture de cycle via l'addition du 1-phenyl-1-(triméthylsilyloxy)éthylène en présence de TMSOTf. Malheureusement, malgré plusieurs essais la dégradation du substrat de départ a toujours été observée. Des études sont en cours au laboratoire afin d'explorer cette stratégie.



Par ailleurs, alors que les cycloadditions 1,3 dipolaires de Huisgen connaissent un essor important grâce à leurs nombreux champs d'application,⁹⁰ des travaux récents décrits au sein de notre équipe décrivent l'application de cette réaction à partir de 3-amino-pipéridine substituée par un groupement azoture en position 2 conduisant à différents triazoles avec de bons rendements (Schéma 104).⁵⁸



Nous avons souhaité étendre le champ d'application de cette réaction à partir de nos produits d'azidoestérification **A** en introduisant préalablement une fonction alcyne **B** nécessaire à une réaction d'Huisgen intramoléculaire pour la synthèse de composés tricycliques innovants **C** (Schéma 105).



Il est à noter que depuis quelques années, l'activité biologique des dérivés 1,2,3 triazoles tricycliques a été largement décrite sur de nombreuses cibles thérapeutiques tel que les récepteurs sigma-1, le virus du VIH ou en tant qu'agent de liaison d'ARN (Schéma 106).^{91,92,93} Bien que les méthodes de synthèses décrites aient permis de moduler la nature et la taille des différents cycles mis en jeu, le composé tricyclique cible **C** possédant 2 cycles à 6 chaînons dont une fonction lactame n'a

⁹⁰ F. Amblard, J. H. Cho, R. F. Schinazi, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 4207-4220.

⁹¹ A. I. Olivia, U. Christmann, D. Font, F. Cuevas, P. Ballester, H. Buschmann, A. Torrens, S. Yenes, M. A. Pericàs, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1617-1619.

⁹² F. Fang, M. Vogel, J. V. Hines, S. C. Bergmeier, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 3080-3091.

⁹³ S. Konda, P. Rao, S. Oruganti, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 63962-63965.

jamais été décrit dans la littérature. Il nous paraissait intéressant de développer une stratégie d'accès à ce composé original dans le but d'effectuer ensuite des tests biologiques.

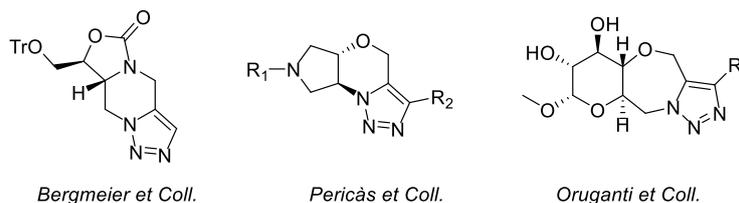


Schéma 106

Dans une première étape, la saponification du produit d'azidoestérification **27** a été effectuée en présence de carbonate de potassium (2.5 eq.) dans le méthanol pour donner l' α -azido alcool correspondant **42** avec de bons rendements. (Schéma 107). On observe également que lors de cette réaction, l'acide iodobenzoïque est libéré et ce dernier peut être recyclé pour synthétiser à nouveau le 1-azido-1,2-benzodioxol-3(1H)-one nécessaire à la réaction d'azidation.

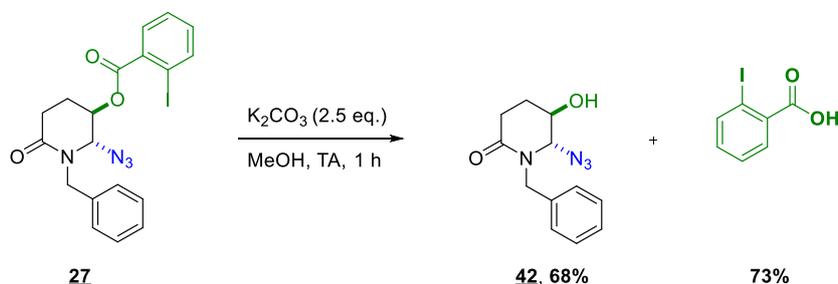


Schéma 107

Afin d'introduire le groupement fonctionnel alcyne souhaité, nous nous sommes intéressés à l'estérification de Steglich permettant d'obtenir l'ester propiolate sur l'alcool en position β par rapport à l'azote du lactame **43**.⁹⁴ Malheureusement, malgré des conditions considérées comme douces seule la dégradation du substrat de départ est observée (Schéma 108).

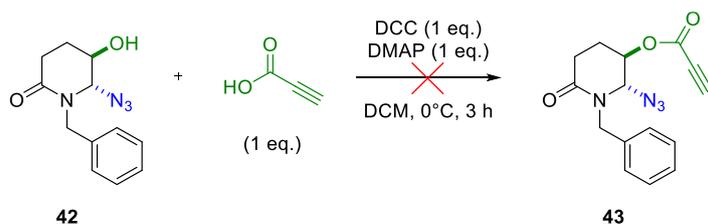


Schéma 108

Fort de cet échec, nous nous sommes attachés à introduire la fonction alcyne par une réaction de type Williamson afin de former l'éther propargylique en position 3 (Schéma 109). Suivant ces conditions réactionnelles, on a ainsi pu obtenir le produit souhaité **43** avec un rendement correct tandis que l'utilisation de 4-bromo-1-butyne ou d'analogues possédant une chaîne alkyle plus longue pourrait être envisageable.

⁹⁴ B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, *17*, 522-524.

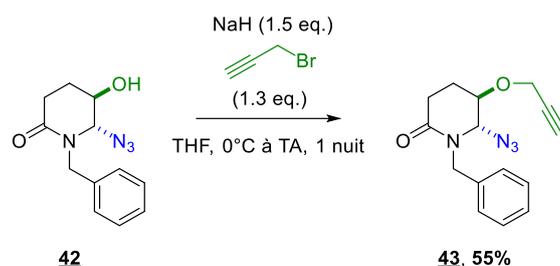


Schéma 109

Suite à l'obtention de ce nouveau produit difonctionnalisé, la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire de type Huisgen intramoléculaire a pu être réalisée directement en portant le milieu réactionnel à reflux dans le toluène pendant 2 heures conduisant au composé tricyclique **44** original de façon quantitative simplement par évaporation du solvant de la réaction (Schéma 110).

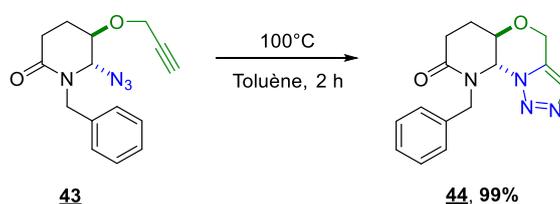


Schéma 110

Finalement, nous avons obtenu le composé triazole tricyclique souhaité. Au vu de ce motif tricyclique particulier, le composé **44** peut également être considéré comme un analogue de la gephyrotoxine qui possède actuellement un fort regain d'intérêt pour son activité neurologique, anticholinergique et son potentiel en tant qu'antagoniste muscarinique (Schéma 111).⁹⁵

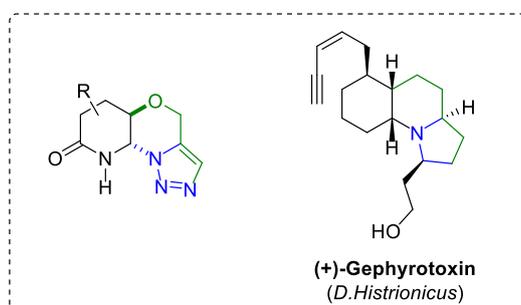


Schéma 111

Ainsi, en partant d'énamides acycliques, cycliques et polycycliques nous avons pu développer une méthode de synthèse pour la formation de α -azidoester via l'utilisation d'une source d'azoture peu utilisée telle que le 1-azido-1,2-benzodioxol-3(1H)-one. Cette méthode efficace et éco-compatible nous a permis d'isoler les produits de di-substitutions avec des rendements corrects et un très bon contrôle de la diastéréosélectivité. Ces derniers ont ainsi pu être valorisés via diverses post-fonctionnalisations permettant d'obtenir des motifs moléculaires innovants avec un potentiel thérapeutique intéressant.

⁹⁵ a) J. W. Daly, B. Witkop, T. Tokuyama, T. Nishikawa, I. L. Karle, *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 1128-1140. b) T. Nemoto, M. Yamaguchi, K. Kakugawa, S. Harada, Y. Hamada, *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 2547-2555. c) K. Shirokane, T. Wada, M. Yoritake, R. Minamikawa, N. Takayama, T. Sato, N. Chida, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 512-516.

3.3-Azidation métallo-assistée en position 3 d'énamide en présence de Fe(III)

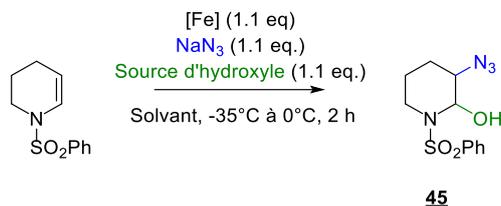
3.3.1-Introduction

Afin de moduler la régiosélectivité des groupements fonctionnels à introduire, nous nous sommes ensuite intéressés à l'hydroxyazidation d'énamides via l'insertion de la fonction azoture en position 3 de cette dernière. Bien que différentes méthodes de synthèse aient été décrites à partir d'alcènes activés pour la formation de β -azidoalcools telles que présentées au début de ce chapitre (cf. Schéma 65 & 88), nous avons souhaité développer un nouvel accès en utilisant le fer, métal peu coûteux et non toxique.

3.3.2-Résultats

3.3.2.1-Mise au point de la réaction

En utilisant l'énamide exocyclique (1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine) comme substrat modèle pour cette étude, nous nous sommes inspirés des conditions utilisées par l'équipe de Sewald pour l'azidochlorination de glycols (cf Schéma 89).²⁶ Nous avons modulé la nature et la quantité des différents réactifs mis en jeu ainsi que le solvant et les conditions réactionnelles (Tableau 3). Le rendement optimal d'azidohydroxylation d'énamides **45** est obtenu en présence de chlorure de fer(III) hexahydraté (1.1 eq.), d'azoture de sodium (1.1 eq.) et d'eau oxygénée (1.1 eq.) dans l'acétonitrile pendant deux heures via un gradient de température de -35°C à 0°C (entrée **1**)



Entrées	[Fe]	Source d'hydroxyle	Solvant	Rendement (%)
1	FeCl ₃ .6H ₂ O	H ₂ O ₂	ACN	71
2	FeCl ₃ .6H ₂ O	H ₂ O ₂	DCM	16
3	FeCl ₃ .6H ₂ O	H ₂ O ₂	Ethanol	12
4	FeCl ₃	H ₂ O ₂	ACN	0
5	Fe ₂ (Ox) ₃ .6H ₂ O	H ₂ O ₂	ACN	0
6	Fe ₂ (Ox) ₃ .6H ₂ O	H ₂ O ₂	Ethanol/H ₂ O	0
7	FeCl ₂ .4H ₂ O	H ₂ O ₂	ACN	61
8	FeCl ₃ .6H ₂ O	tBuO ₂ H	ACN	24
9	FeCl ₃ .6H ₂ O (10 mol%)	H ₂ O ₂	ACN	traces
10	FeCl ₃ .6H ₂ O (2 eq.)	H ₂ O ₂	ACN	62

Tableau 3

Lors de cette optimisation, nous avons observé de fortes chutes de rendements en modifiant la nature du solvant, ceci étant dû à la différence de solubilité des réactifs mis en jeu. A l'inverse de notre substrat énamide, le chlorure de Fe(III) hexahydraté possède une forte solubilité dans l'éthanol (entrée **3**) alors que l'effet contraire est observé en présence de dichlorométhane (entrée **2**). Différents complexes de fer ont également pu être testés notamment via l'utilisation du chlorure de Fe(III) non hydraté dans l'acétonitrile pour lequel aucune trace du produit d'azidohydroxylation n'a été observée (entrée **4**). De la même façon, l'utilisation d'oxalate de Fe(III) hexahydraté peu soluble dans l'acétonitrile (entrée **5**) ou dans un milieu plus « homogène » via un mélange éthanol/eau (entrée **6**)

n'a pas fourni le produit souhaité. En sus des problèmes de solubilité et du fait que le substrat de départ n'a jamais été consommé lors de ces derniers essais, on peut supposer que les conditions utilisées ne permettent pas de générer d'espèces réactives nécessaires à la réaction d'azidoxylation. En présence de chlorure de Fe(II) tétrahydraté (entrée **7**) le produit d'azidoxylation est obtenu avec de bon rendement mais une forte proportion de dégradation de l'énamide de départ est alors observée. Afin de comparer l'efficacité de différentes sources d'hydroxyle, l'hydroperoxyde de tert-butyle a également été utilisé (entrée **8**) mais n'a pas permis de fournir le composé souhaité avec un bon rendement. Au vu de ces résultats et de ceux de la littérature, il s'avère que le couple du chlorure de Fe(II) ou Fe(III) avec le peroxyde d'hydrogène permet d'effectuer une réaction de Fenton nécessaire au mécanisme de l'azidoxylation, et qui sera décrit par la suite. Cette dernière faisant intervenir une quantité catalytique de Fe(III) pour la formation d'espèce radicalaire, nous nous sommes attachés à utiliser le chlorure de Fe(III) hexahydraté dans des proportions catalytiques (entrée **9**) ; malheureusement seules des traces du produit **45** ont pu être obtenues. L'utilisation d'un large excès du complexe de Fe(III) (entrée **10**) ne permet pas d'augmenter le rendement de la réaction mais génère une dégradation plus importante du substrat de départ et donc une diminution de l'efficacité de la réaction.

3.3.2.2-Champ d'application

Après avoir optimisé la réaction sur notre énamide modèle, nous avons souhaité étendre le champ d'application de notre méthode de synthèse à diverses énamides cycliques (Schéma 112).

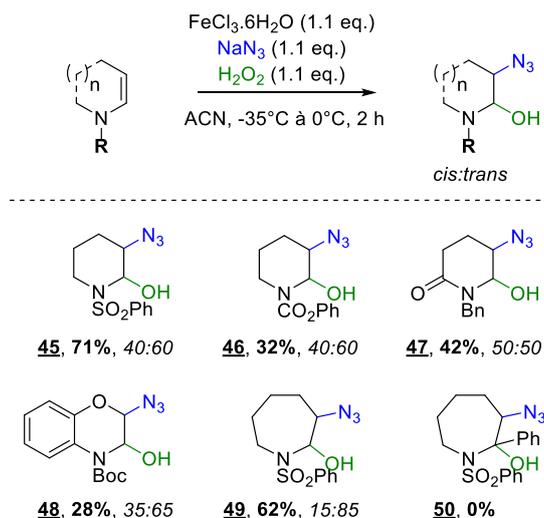


Schéma 112

On a ainsi pu observer une légère diastéréosélectivité en faveur du composé *trans* lorsque la réaction est réalisée sur des énamides cycliques à 6 chaînons **45**, **46** et **47** tandis qu'elle est nettement plus marquée pour le composé à 7 chaînons **49**. Bien que le rendement soit médiocre, l'azidoxylation est également compatible avec le dérivé de benzoxazine **48**. Alors que la réaction semble plus efficace sur des substrats N-sulfonyle pour les composés **45** et **49**, l'azidoxylation de l'énamide trisubstitué **50** ne permet pas d'observer le composé attendu.

3.3.2.3-Etude mécanistique

Nous avons ensuite cherché à mettre en évidence la formation d'espèces radicalaires intermédiaires en utilisant des inhibiteurs de radicaux (Schéma 113). En présence de BHT dans les conditions standards (réaction i, schéma 113) on observe une forte diminution du rendement supposant qu'un intermédiaire réactionnel radicalaire soit piégé en partie par l'inhibiteur de radicaux. De façon intéressante, lorsque le réactif TEMPO est introduit au départ de la réaction (réaction ii, schéma 113), on observe le produit difonctionnalisé **51** résultant de l'insertion du TEMPO en β de l'énamide sans aucune trace du produit d'azidoxylation.

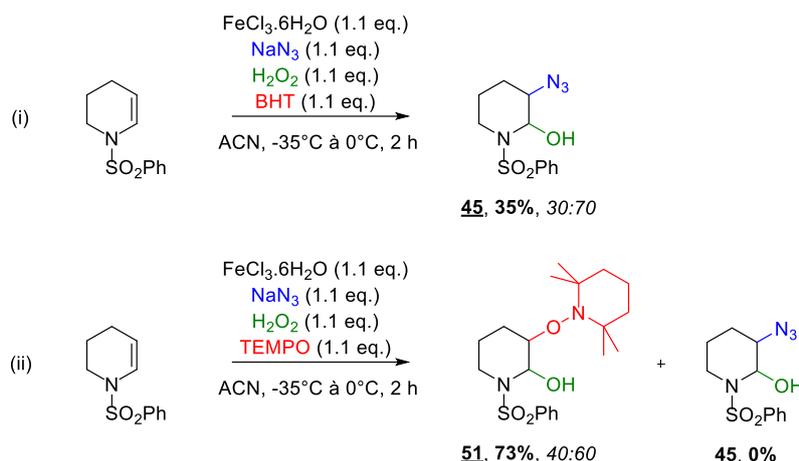


Schéma 113

Malgré ces résultats il s'est avéré qu'en présence d'autres catalyseurs de Fe(III) ne présentant pas d'atome de chlore tel que le $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ aucun produit d'azidoxylation n'est observé. On suppose alors que lors de l'utilisation de FeCl_3 dans nos conditions réactionnelles, le produit d'azidochlorination tel que décrit sur les composés glycols^{83, 84} (Schéma 89 et 90) est tout d'abord formé puis, via une faible stabilité du produit obtenu, va ensuite générer l'iminium en position 2. Une fois cet iminium formé, une attaque nucléophile du groupement hydroxyle va permettre de former le produit d'azidoxylation souhaité.

3.3.2.4-Réactivité des hémiaminals et post-fonctionnalisations

Afin de valoriser les hémiaminals ainsi formés, nous avons testé l'introduction de différents groupements fonctionnels en position 2 en effectuant l'addition de divers nucléophiles (N_3 , CN, Allyle) sur l'ion iminium généré en milieu acide (Schéma 116). Les composés difonctionnalisés correspondant sont isolés avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité en faveur du composé cis.

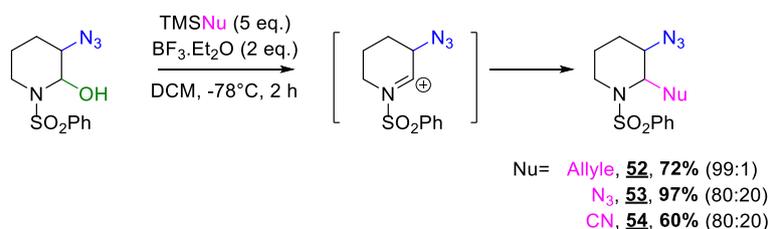


Schéma 116

Cette inversion de diastéréosélectivité peut être expliquée de la même manière que dans le chapitre sur la trifluorométhylation d'énamide précédemment décrit (cf Schéma 60) par l'attaque d'un nucléophile sur l'iminium plan et des différents états de transition mis en jeu (Schéma 117). L'attaque

du nucléophile sur l'iminium plan va ainsi préférer la formation du composé *cis* via un état de transition chaise favorisé.

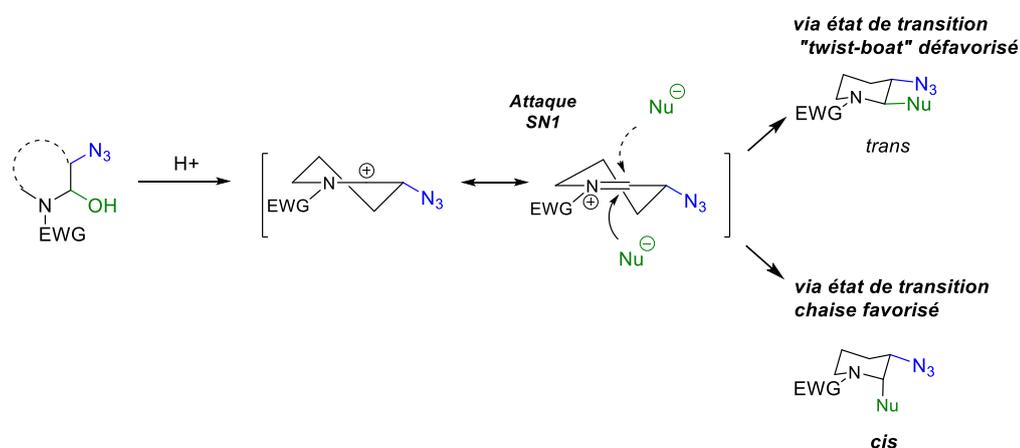


Schéma 117

Nous nous sommes alors intéressés à la réactivité de ces composés difonctionnalisés afin de synthétiser des noyaux moléculaires innovants. D'anciens travaux de l'équipe avaient déjà permis d'étudier la réactivité du composé allylique en position C₂ **52** via un réarrangement radicalaire en milieu basique pour donner le pyrole difonctionnalisé **55** (Schéma 118).⁵⁸

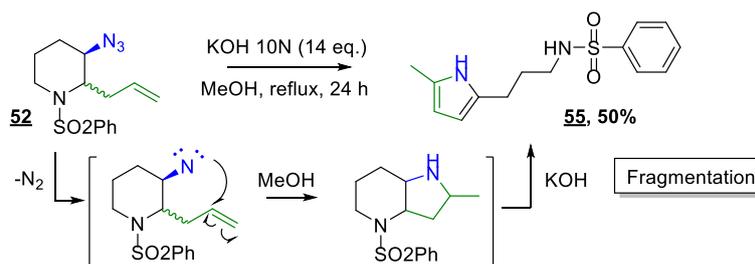
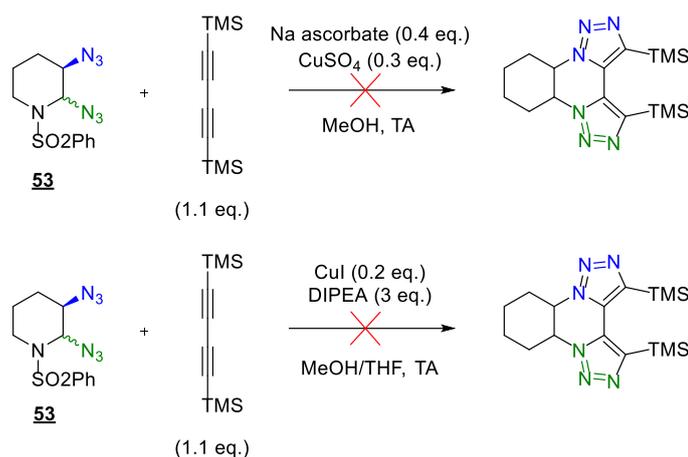


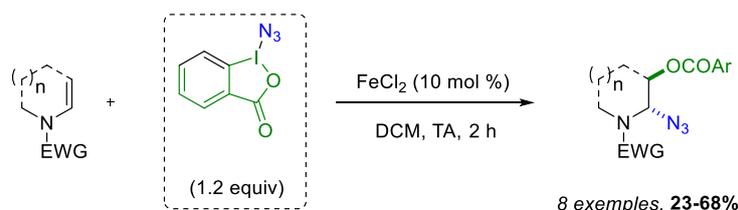
Schéma 118

Nous nous sommes alors attachés à valoriser le composé di-azoture **53** notamment via une double réaction de Huisgen sur le 1,4-bis(triméthylsilyl)butadiyne pour la formation de composé tétracyclique possédant deux noyaux triazoles (Schéma 119). Cependant malgré plusieurs conditions réactionnelles utilisées, seule la dégradation du produit de départ était observée. De manière générale, le composé di-azoture **53** et l'analogue cyano **54** sont peu stables et donc difficiles à manipuler, de ce fait plusieurs études pour la post-fonctionnalisation de ces produits dans des processus « one-pot » seront étudiés au laboratoire.

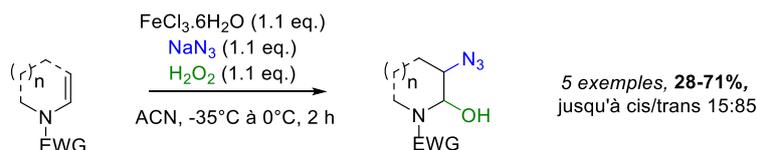


3.3-Conclusion et perspectives

Malgré l'évolution de la synthèse de nouvelles sources d'azoture et des différentes réactivités récentes ou anciennes ayant subi un regain d'intérêt, le développement de méthodes de synthèse efficaces et régiosélectives pour l'introduction d'azotures sur des oléfines reste un challenge constant en chimie organique surtout suivant des processus intermoléculaires. Alors que la plupart de ces réactions sont décrites sur des oléfines activées dérivées du styrène et sur des alcènes terminaux, peu sont appliquées à la difonctionnalisation de doubles liaisons internes et d'autant moins compatibles à des substrats énamides. Fort de ces observations, nous avons développé deux méthodes de synthèses distinctes pour l'introduction de fonction azoture de manière sélective via la difonctionnalisation d'énamides. La première, pour l'insertion sélective en position C₂, implique l'utilisation d'une nouvelle source d'azoture qui via un mécanisme radicalaire a permis d'insérer à la fois l'azoture souhaité ainsi qu'un ester carboxylique (Schéma 120). Malgré l'utilisation de dichlorométhane, l'utilisation de catalyseur de Fe(II) et une bonne conservation des atomes nous a permis de développer une méthode de synthèse en accord avec plusieurs principes de la chimie verte.



Dans un second temps, via l'utilisation de complexe de Fe(III), nous avons réalisé l'azidoxylation d'énamides avec une régiosélectivité inverse pour l'introduction du groupement azoture sur la position C₃ (Schéma 121).



Ainsi bien que l'efficacité de ces réactions dépendait principalement du substrat utilisé, pour chacune d'elle, une forte voire totale diastéréosélectivité pour les composés de configuration *trans* a

été observée ajoutant un intérêt non négligeable à ces méthodes de synthèses. De la même façon, un mécanisme peu commun impliquant une inversion des propriétés électroniques des énammides a ainsi été proposé justifiant notamment des rendements modestes obtenus. Suite à cela, diverses post-fonctionnalisations appliquées aux produits obtenus nous ont alors donné accès à de nouveaux noyaux hétérocycliques (Schéma 12).

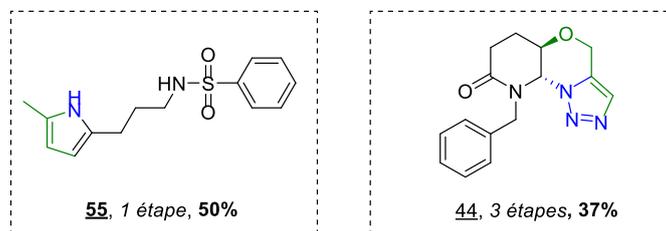


Schéma 12

4. Fonctionnalisation de liaison C-H d'énamide par transfert catalytique de nitrène

4.1-Rappel bibliographique sur les nitrènes

4.1.1-Introduction

Les nitrènes, analogues azotés des carbènes, sont des espèces neutres déficientes en électron dont leur capacité à pouvoir s'insérer dans différentes liaisons (i.e. C=C, C-H) constitue aujourd'hui l'une des méthodes les plus efficaces pour l'introduction d'atomes d'azotes au sein de molécules organiques. Décrits pour la première fois en 1981 par Tiemann en tant qu'intermédiaires réactionnels intervenants dans le réarrangement de Lossen,⁹⁶ ils ont été largement utilisés dans les années 50 et 60 pour la formation d'aziridine à partir de liaison C=C ou pour l'amination de liaison C-H (Schéma 123).

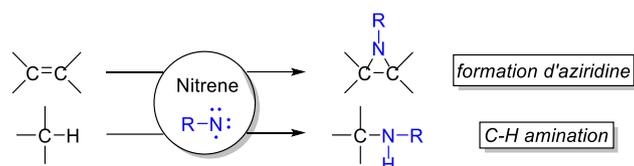


Schéma 123

D'un point de vue électronique, les nitrènes peuvent exister selon deux états dans lesquels deux des six électrons de valence vont se placer dans une des orbitales p dégénérées (état singulet) ou bien se séparer dans chacune des 2 orbitales p disponibles (état triplet)(Schéma 124).

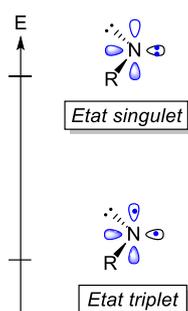


Schéma 124

D'après les règles de Hund, un nitrène libre va ainsi préférentiellement se relaxer vers l'état « triplet » de plus basse énergie décrit comme ayant une très forte réactivité via la génération d'espèces radicalaires. Du fait de la formation de ces radicaux, les premières méthodes de synthèse décrites via la formation de nitrène libre ont souvent présenté une efficacité et une sélectivité moyenne avec la formation de produits secondaires non souhaités.⁹⁷ Pour pallier à ces différents problèmes, les équipes de Kwart et Khan ont initié à la fin des années 60 l'utilisation de métaux de transition en tant que catalyseurs pour le transfert de nitrènes.⁹⁸ Un métal possédant un caractère à la fois σ -accepteur et π -rétrodonneur est capable de conduire à un métallanitrène stabilisé dans l'état singulet. A partir de ces travaux, différentes méthodes de synthèse plus sélectives et plus efficaces ont ainsi pu voir le jour notamment pour la formation d'aziridine et l'amination de liaison C-H à partir de

⁹⁶ F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1891**, 24, 4162-4167.

⁹⁷ W. Lwowski, *Nitrene*, Interscience, New York, 1970.

⁹⁸ H. Kwart, A. A. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1950.

cyclohexènes⁹⁹ et de dérivés du styrène suivant des processus intermoléculaires¹⁰⁰ ou intramoléculaires¹⁰¹ (Schéma 125).

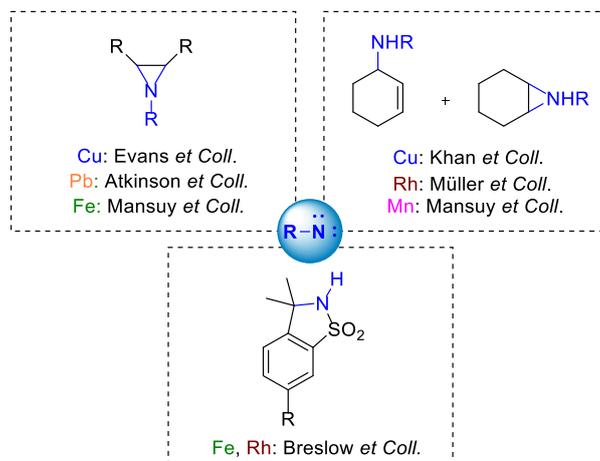


Schéma 125

4.1.2-Les précurseurs de nitrène

Durant ces 50 dernières années, la préparation de ces nitrènes a été décrite à partir de divers précurseurs tel que les azotures, les haloamines et les N-sulfonyloxycarbamates (Schéma 126).¹⁰²

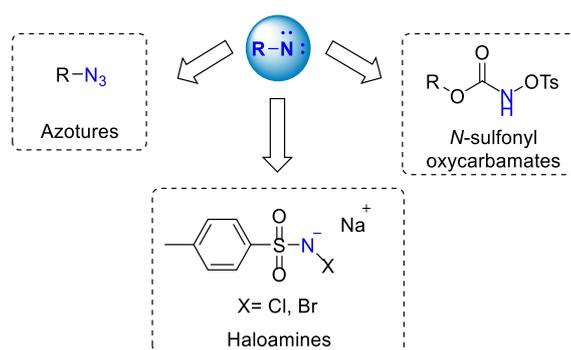


Schéma 126

Chacun de ces composés possèdent des avantages et des inconvénients ; par exemple l'utilisation de N-sulfonyloxycarbamate, stable et facile d'accès, nécessite l'ajout d'une base afin de générer le nitrène correspondant. Les azotures quant à eux sont des précurseurs de nitrène après l'élimination favorisée d'une molécule de diazote ; toutefois cette forte réactivité entraîne une stabilité assez faible. L'utilisation d'haloamine permet de s'affranchir de l'ajout d'une base ou d'un oxydant supplémentaire. Cependant, bien que plusieurs méthodes de synthèses utilisant des complexes métalliques de cuivre ou de fer permettent de travailler en présence d'haloamine hydratée, l'utilisation d'haloamine déshydratée offre souvent de meilleurs rendements mais nécessite en revanche une étape de

⁹⁹ a) H. Kwart, A. A. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1951-1953. b) P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1543-1548. c) D. Mansuy, J.-P. Mahy, A. Dureault, G. Bedi, P. Battioni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 1161-1163.

¹⁰⁰ a) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2742. b) R. S. Atkinson, M. J. Grimrhire, B. J. Kelly, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 2875-2886.

¹⁰¹ R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6728-6729.

¹⁰² G. Dequirez, V. Pons, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 7384-7395.

déshydratation préliminaire qui peut engendrer une dégradation du composé par explosion sous l'effet de la chaleur (ex : la chloramine T).

En dépit des inconvénients cités *vide supra*, les azotures continuent d'être au centre de méthodes de synthèse récentes, efficaces et innovantes pour le transfert de nitrènes catalysé par les métaux. Récemment l'équipe de Zhang a ainsi pu décrire la synthèse d'aziridine N-phosphorylée chirale via l'aziridination énantiosélective catalysée par un complexe de Co(II) de dérivés du styrène à partir d'azoture phosphorylé en tant que source de nitrène (Schéma 127).¹⁰³

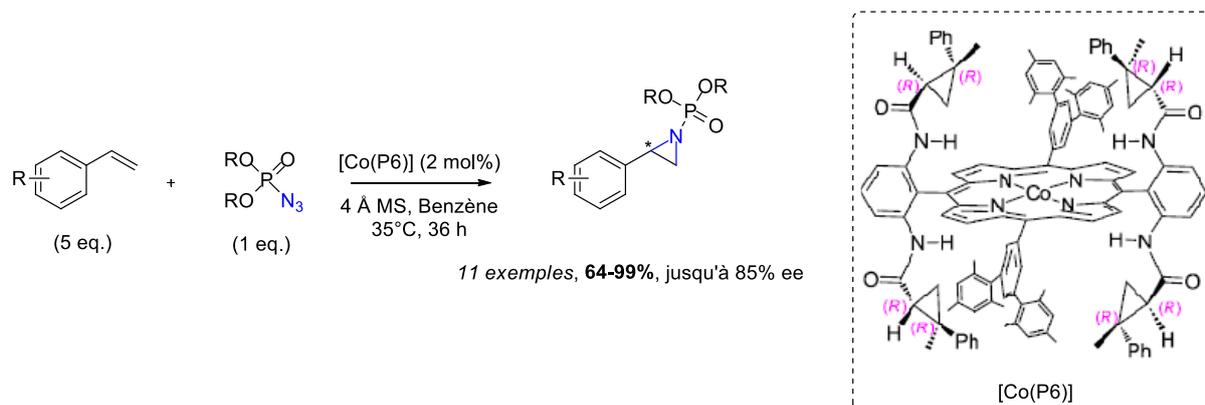


Schéma 127

Différentes aziridines phosphorylées chirales ont été obtenues avec de très bons rendements et une bonne énantiosélectivité. En plus de leur efficacité dans les réactions d'aziridination, il est à noter que les azotures phosphorylés et les dérivés aziridines correspondants possèdent aussi un intérêt pharmacologique du fait de la présence de liaison azote-phosphore, mais également grâce à la possibilité de cliver le groupement phosphorylé présent sur la fonction amine. L'utilisation d'azotures phosphorylés, facilement accessibles à partir des dérivés chlorés correspondant, connaît actuellement un essor important.

Une approche différente consiste à utiliser les N-sulfonyloxycarbamates en tant que précurseur de nitrènes. Ces travaux ont récemment été mis en lumière par Lebel qui a développé la C-H amination en position benzylique de plusieurs dérivés aromatiques à partir de N-mesyloxy-carbamates chiraux (Schéma 128).¹⁰⁴ Lebel a employé des conditions similaires à celles mises en œuvre lors de la C-H amination allylique d'alcènes qui, selon la configuration E/Z des substrats utilisés, est en compétition avec la formation des aziridines correspondantes.¹⁰⁵ De bons rendements ainsi qu'une très bonne diastéréosélectivité ont été observés.

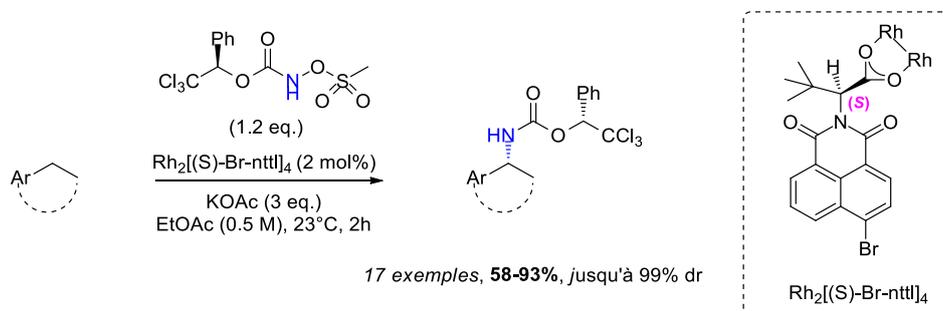


Schéma 128

¹⁰³ J. Tao, L. M. Jin, X. P. Zhang, *Beilstein. J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, 1282-1289.

¹⁰⁴ H. Lebel, C. Trudel, C. Spitz, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 7799-7801.

¹⁰⁵ H. Lebel, C. Spitz, O. Leogane, C. Trudel, M. Parmentier, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5460-5463.

Récemment, l'équipe de Liu a quant à elle exploité les haloamines en tant que précurseurs de nitrène pour réaliser la C-H amination de composés aromatiques en position benzylique ou de dérivés α -oxygénés en utilisant la bromamine-T (Schéma 129).¹⁰⁶

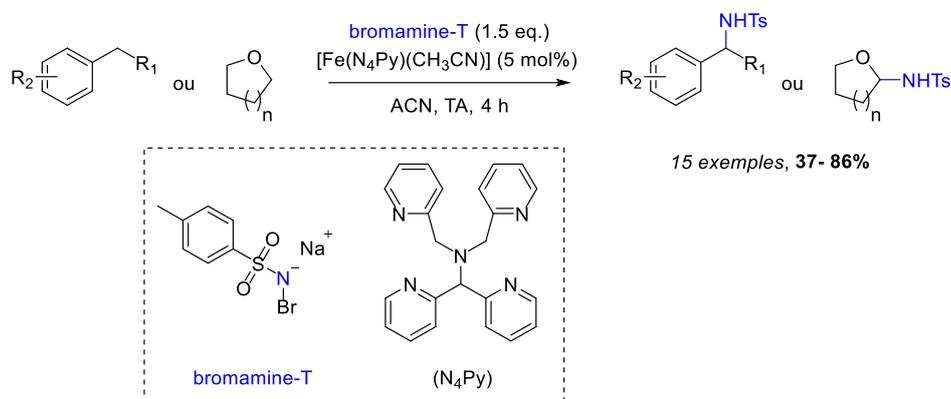


Schéma 129

Ces travaux ont ainsi mis en évidence la pertinence d'utiliser des complexes de fer non-hème en présence d'haloamine pour le transfert de nitrène. A noter que dans ce cas, le seul produit secondaire libéré dans le milieu réactionnel est le bromure de sodium, constituant ainsi une approche éco-compatible pour la C-H amination.

4.2-Fonctionnalisation par transfert catalytique de nitrènes

Fort de l'intérêt de ces trois précurseurs de nitrènes, plus récemment, une quatrième famille de composés a conduit à de nombreux progrès pour le transfert de nitrène catalysé par des métaux. Il s'agit des imidoiodanes, analogues azotés de l'iodosylbenzène où l'atome d'azote possède une double liaison avec un iode benzylique ainsi qu'un groupement électro-attracteur de type sulfonamide, sulfamate ou carbamate (Schéma 130). Bien qu'ils soient facilement accessibles en milieu basique via la condensation de l'amine sur le précurseur d'iodosylbenzène correspondant, il est difficile de les isoler et ils sont généralement utilisés après leur formation *in situ* dans des synthèses monotopes.

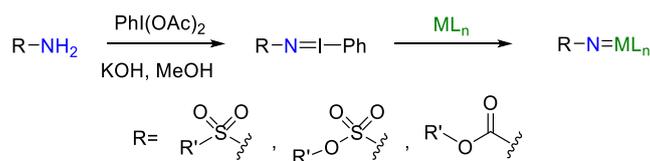


Schéma 130

4.2.1-Via une approche intramoléculaire

Historiquement décrits par les équipes de Breslow et Mansuy,^{102c,107} les imidoiodanes ont été utilisés la première fois pour l'aziridination de dérivés du styrène et la C-H amination de l'hexane. Depuis ces travaux, l'équipe de Dubois s'est intéressée plus particulièrement aux réactions de C-H amination en développant des conditions réactionnelles monotopes mettant en jeu le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et l'amine souhaitée en présence de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et de MgO .¹⁰⁸ Dans ces conditions, le nitrène puis le métallonitrène sont respectivement formés *in situ* tandis que la molécule d'eau générée lors de la

¹⁰⁶ H. Wang, Y. Li, Z. Wang, J. Lou, Y. Xiao, G. Qiu, X. Hu, H. J. Altenbach, P. Liu, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 25287-25290.

¹⁰⁷ R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1982**, 1400-1401.

¹⁰⁸ a) C. G. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 598-600. b) C. G. Espino, P. M. When, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6935-6936.

réaction est piégée par l'oxyde de magnésium. L'équipe de Du Bois a ainsi pu effectuer la C-H amination intramoléculaire de Csp³ à partir de divers carbamates et de sulfamates (Schéma 131).

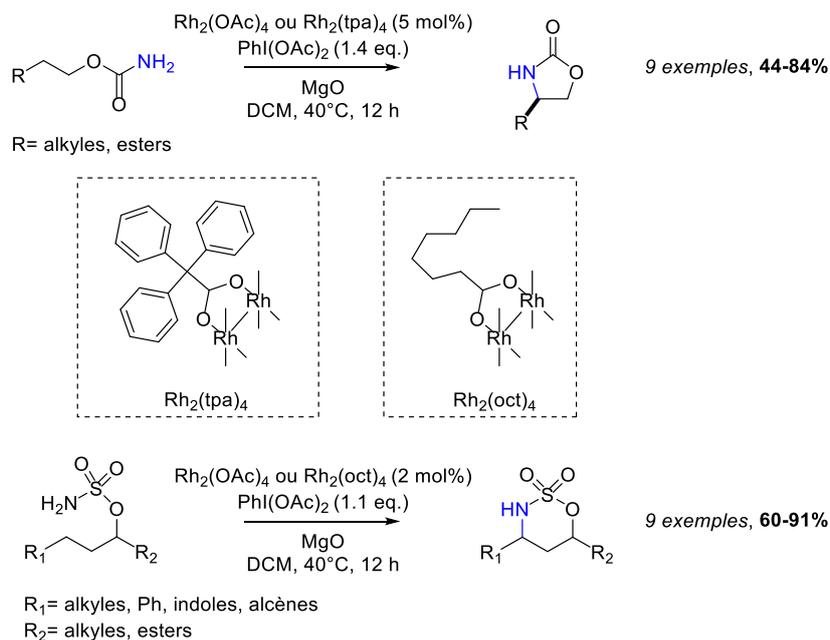


Schéma 132

Par la suite les équipes de Padwa et de Rojas ont pu valoriser ces conditions réactionnelles pour la difonctionnalisation intramoléculaire de doubles liaisons C=C riches en électrons respectivement à partir de dérivés d'indole ou de glycol (Schéma 133).¹⁰⁹

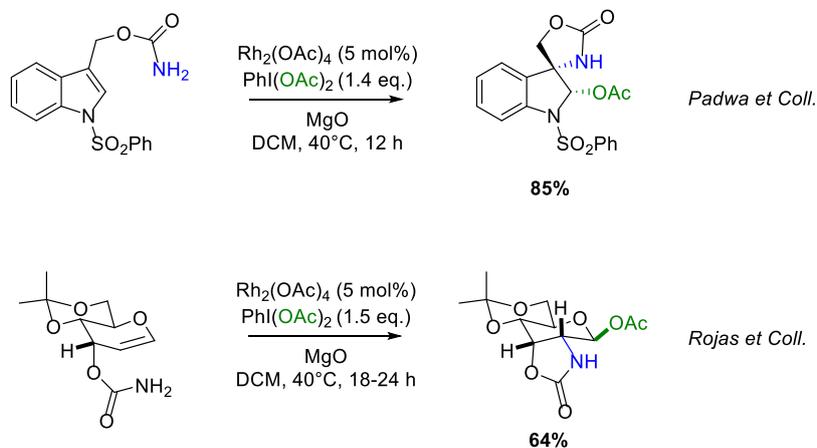


Schéma 133

En s'appuyant notamment sur les travaux de Dauban et Dodd,¹¹⁰ ils ont émis l'hypothèse de la formation d'une aziridine intermédiaire en équilibre avec l'espèce zwitterionique correspondante susceptible d'être attaquée par une espèce nucléophile (Schéma 134). L'attaque d'un nucléophile sur l'intermédiaire aziridine potentiel via une S_N2 conduirait au composé disubstitué *trans* tandis que

¹⁰⁹ a) A. Padwa, T. Stengel, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2137-2139. b) E. Levites-Agababa, E. Menhaji, L. N. Perlson, C. M. Rojas, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 863-865.

¹¹⁰ P. Dauban, L Sanière, A. Tarrade, R. H. Dodd, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7707-7708.

l'attaque du nucléophile sur l'oxocarbénium ou l'ion iminium intermédiaire plan correspondant fournirait les deux stéréoisomères *cis* et *trans*.

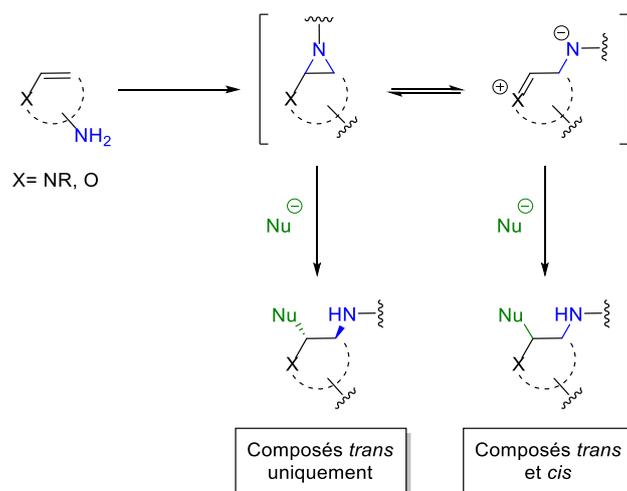


Schéma 134

Au vue de la diastérosélectivité pour les composés *cis* observée par l'équipe de Padwa et du fait que l'aziridine n'ait jamais été mise en évidence à partir des dérivés d'indoles, ils ont supposé que l'espèce zwitterionique était l'intermédiaire clé de cette stratégie sans pour autant exclure totalement la formation de l'aziridine. Ainsi selon le mécanisme proposé par le groupe de Padwa, l'anion amide formé permettrait la déprotonation du nucléophile (i.e. alcool) présent dans le milieu sélectivement sur la même face que celle de l'amide induisant une totale diastérosélectivité *cis* (Schéma 135).

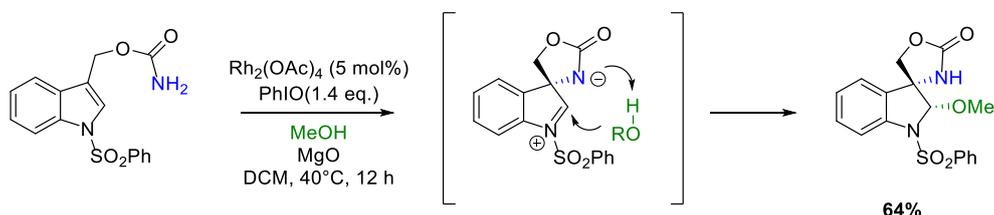
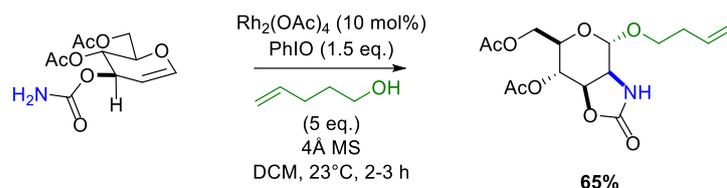


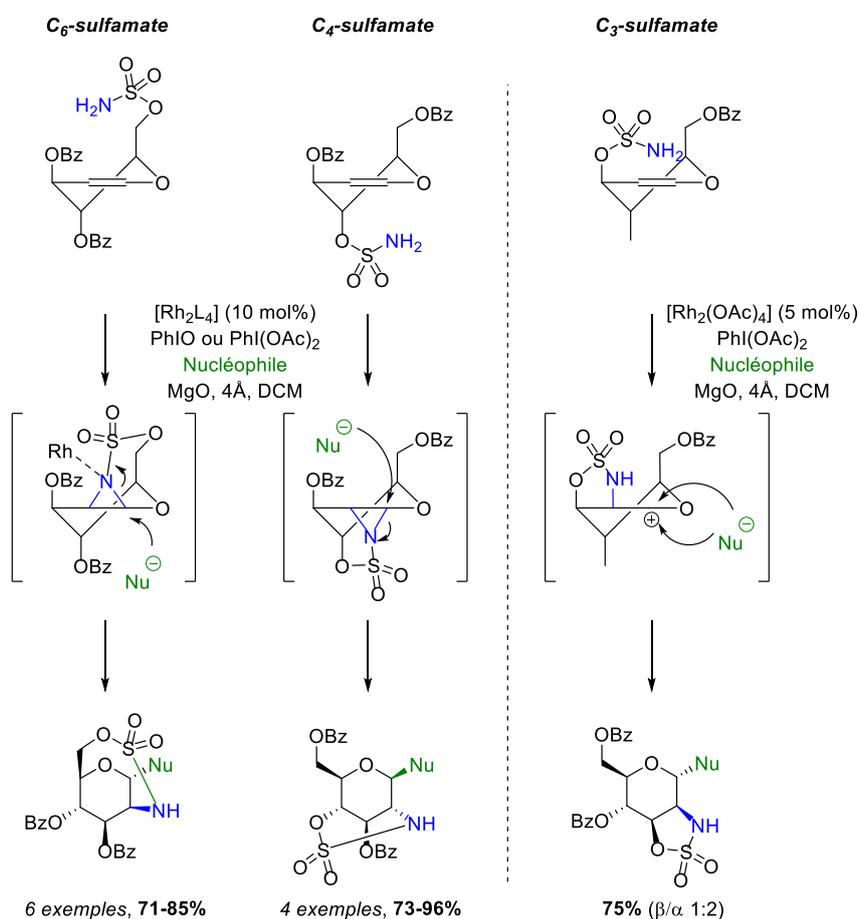
Schéma 135

A l'inverse, l'équipe de Rojas a décrit une forte voire totale diastérosélectivité pour les composés *trans* attestant de la formation d'une aziridine intermédiaire favorisée par rapport à l'espèce zwitterionique. Récemment ils ont d'ailleurs démontré qu'il était possible de moduler les conditions réactionnelles et les groupements protecteurs des différents glycols afin de favoriser la formation d'un des deux intermédiaires réactionnels et ainsi avoir une bonne diastérosélectivité. En utilisant un solvant moins polaire et deux groupements protecteurs distincts sur les positions O₄ et O₆ (au contraire du groupement acétal protégeant les alcools O₄ et O₆ précédemment décrit) ils ont pu favoriser la formation de l'aziridine intermédiaire et donc une totale diastérosélectivité pour le composé où l'azote en C₂ et le nucléophile en position anomérique sont en position *trans* l'un par rapport à l'autre (Schémas 133 et 136).¹¹¹

¹¹¹ R. Gupta, K. M. Sogi, S. E. Bernard, J. D. Decatur, C. M. Rojas, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1527-1530.



Des études récentes effectuées par l'équipe de Liu montrent que dans le cas des glycols, la stéréosélectivité de la réaction d'oxyamidation intramoléculaire à partir de sulfamates dépend de la position de la chaîne sur le noyau cyclique (Schéma 137).¹¹² Lorsque la chaîne sulfamate est en position C₄ ou C₆ le métallonitrène peut s'insérer sur la double liaison du glycol et former une aziridine intermédiaire « stable » qui peut ensuite être attaquée par un nucléophile et donner un seul anomère. Lorsque le sulfamate est en position C₃, l'effet stérique étant trop important du fait de la proximité du sulfamate par rapport à la double liaison, l'aziridine s'ouvre spontanément pour donner un carbocation en position anomérique qui subit l'attaque d'un nucléophile conduisant cette fois aux deux anomères α et β.



¹¹² a) R. Lorpitthaya, Z.Z. Xie, J. L. Kuo, X. W. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 1561-1570. b) R. Lorpitthaya, K. B. Sophy, J. L. Kuo, X. W. Liu, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 1284-1287. c) R. Lorpitthaya, Z. Z. Xie, K. B. Sophy, J. L. Kuo, X. W. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 588-594.

4.2.2-Via une approche intermoléculaire

Par la suite, des études ont été conduites selon une approche intermoléculaire avec l'objectif de conserver la même efficacité et une bonne diastéréosélectivité. Historiquement c'est l'équipe d'Evans qui a initié la catalyse métallique de transfert intermoléculaire de nitrènes via l'utilisation d'imidoiodane sur des oléfines riches en électrons.¹¹³ En utilisant le cuivre en tant que catalyseur pour effectuer la réaction d'aziridination sur divers alcènes aliphatiques et aryliques, ils ont observé la formation d' α -amino cétones et α -amino esters lorsque la réaction est effectuée à partir d'éthers d'énols silylés (Schéma 138).

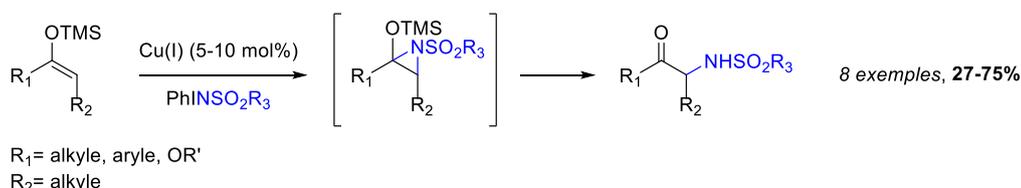


Schéma 138

Par la suite, Du Bois a montré qu'il est possible d'effectuer la réaction d'oxyamidation intermoléculaire sur des glycols avec un contrôle de la régio- et de la diastéréosélectivité (Schéma 139).¹¹⁴ Bien que cette dernière ne soit plus induite par le carbamate ou le sulfamate déjà présent sur la molécule, l'acétate en position C₃ du glycol semble favoriser la formation d'une aziridine sur la face opposée la moins encombrée permettant ainsi d'obtenir un seul anomère après l'attaque de type S_N2 d'un nucléophile.

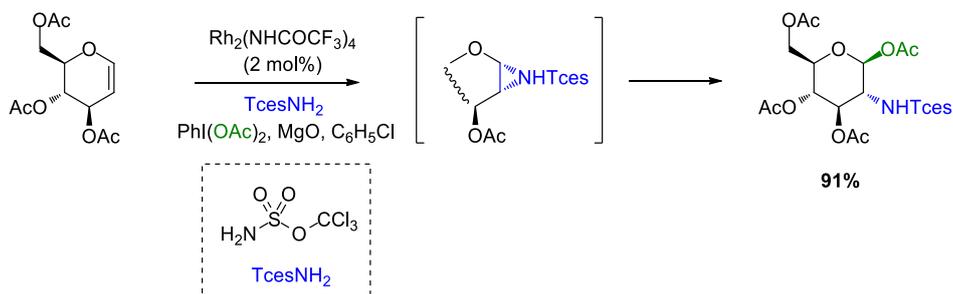


Schéma 139

Par ailleurs, l'équipe de Dodd et de Dauban a montré qu'il est également possible d'étendre cette méthodologie en version intermoléculaire à divers indoles en utilisant une amine primaire substituée par un groupement trichloroéthylsulfamate (Tces) en présence de divers nucléophiles. La régiosélectivité et la diastéréosélectivité observées dépendent à la fois de la substitution des substrats de départ, du catalyseur au rhodium employé et du nucléophile mis en jeu.¹¹⁵ Suivant le mécanisme décrit ci-dessous, 3 voies possibles sont proposées permettant d'expliquer les différents résultats obtenus en mettant en jeu la formation d'une aziridine intermédiaire dont l'ouverture spontanée va générer un carbocation en position C₂ ou C₃ selon la présence ou non de substituant sur cette position C₃. Ainsi lorsque l'indole est non substitué (R=H) et qu'un nucléophile autre que le méthanol est utilisé (réaction (i)), l'ouverture de l'aziridine favorise la formation d'un intermédiaire carbocation en position C₂ (ou bien l'espèce zwitterionique comme décrit vide infra par Padwa si le rhodium n'est plus lié à l'azote) sur lequel va pouvoir réagir un nucléophile pour donner l'isomère *cis* favorisé par le mécanisme concerté décrit précédemment (déprotonation du nucléophile puis addition sur le carbocation sur la

¹¹³ D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2742-2753.

¹¹⁴ K. Guthikonda, P. M. When, B. J. Caliendo, J. Du Bois, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11331-11342.

¹¹⁵ S. Beaumont, V. Pons, P. Retailleau, R. H. Dodd, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1634-1637.

même face que l'amine déjà insérée) (Schéma 140). La seconde hypothèse (réaction (ii)) utilise la nucléophilie du méthanol qui peut attaquer l'aziridine intermédiaire et ainsi former l'isomère *trans* avec une totale diastéréosélectivité. Enfin lorsque l'indole est substitué en position C₃ (réaction (iii)), R=Et, l'ouverture de l'intermédiaire aziridine va générer le carbocation le plus stable sur la position la plus substituée et donner le composé *cis* avec une régiosélectivité inverse de celle observée classiquement sur les indoles.

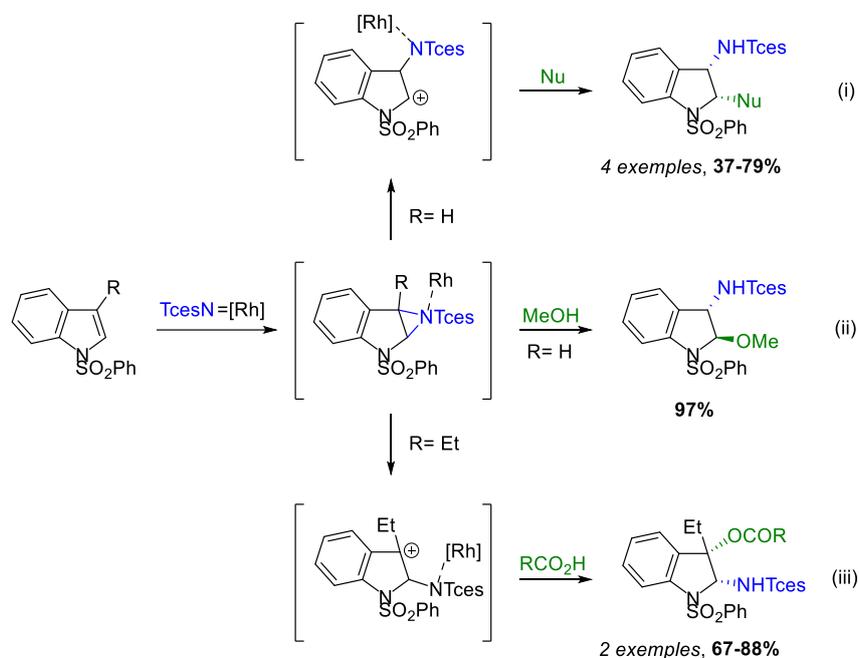


Schéma 140

Lors de travaux pour la C-H amination intramolécule de liaison Csp³-H, Du Bois avait décrit la synthèse du Rh₂(esp)₂ en tant que dimère de rhodium tetracarboxylate où chaque unité d'acide tétraméthyle *m*-benzenedipropionique apporte deux fonctions carboxylates liées au métal (Schéma 141).¹¹⁶

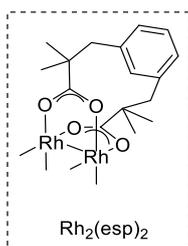


Schéma 141

Ainsi la chélation des deux carboxylates provenant d'une seule unité engendre une forte diminution de la labilité de ces fonctions sur le rhodium comparé aux composés mono-carboxylates classiquement utilisés tel que le Rh₂(OAc)₄ ou le Rh₂(oct)₄. Cette propriété permet de réduire la dégradation du catalyseur tout au long de la réaction et aussi de diminuer la charge catalytique nécessaire tout en conservant voire en augmentant l'efficacité des réactions. Par la suite l'utilisation du Rh₂(esp)₂ a pu être étendue pour les réactions d'aziridination. En étudiant alors l'influence des

¹¹⁶ C. G. Espino, K. W. Fiori, M. K., J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15378-15379.

catalyseurs de rhodium lors de la réaction d'oxyamidation d'indoles, Dauban et Dodd²⁰ expliquent que selon la nature du rhodium présent dans le milieu l'ouverture de l'aziridine intermédiaire est plus ou moins favorisée ; ainsi lorsque le complexe $\text{Rh}_2(\text{NHCOF}_3)_4$ est utilisé seul le diastéréoisomère *trans* est obtenu contrairement aux résultats observés pour le complexe $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ dans les conditions standards de la réaction.

Récemment, l'équipe de Dodd a décrit la réaction d'oxyamidation intermoléculaire par transfert de nitrène en présence d'une catalyse au cuivre à partir d'énamides acycliques de type styrénique de stéréochimie E dans le but d'accéder à divers diamines poly-fonctionnalisées (Schéma 142).¹¹⁷ Lors de l'étude mécanistique, la formation potentielle d'une aziridine intermédiaire est proposée pouvant soit être directement attaquée par un nucléophile fort ou bien être à l'origine de deux espèces zwitterioniques après son ouverture. De façon analogue aux indoles non-substitués, seule l'espèce zwitterionique B est favorisée grâce à l'assistance de l'azote lors de l'ouverture pour donner l'ion iminium intermédiaire correspondant. Bien que ce dernier soit plan, seuls les isomères *cis* sont obtenus supposant alors la participation d'effets stériques et conformationnels plus subtiles.

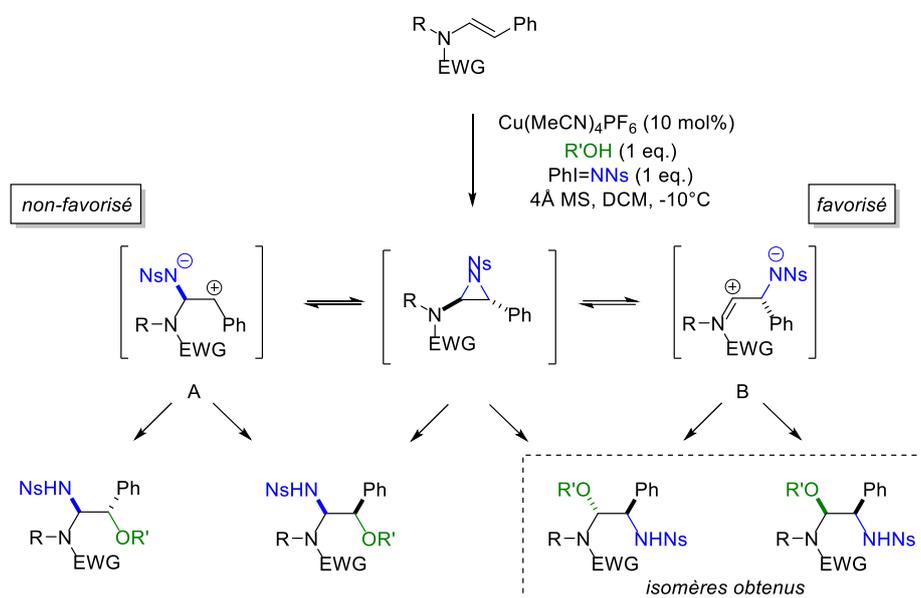


Schéma 142

Tout en tirant parti de la forte diastéréosélectivité de la réaction, l'équipe de Dodd met en évidence le bénéfice de l'ajout d'un ligand chiral bidenté permettant ainsi d'induire une forte énantiosélectivité à partir de divers substrats énamides acycliques (Schéma 143). L'optimisation de cette réaction a permis de développer des conditions réactionnelles moins contraignantes en réduisant le temps moyen de la réaction ainsi qu'en travaillant à température ambiante tout en conservant une bonne efficacité et une forte énantiosélectivité.

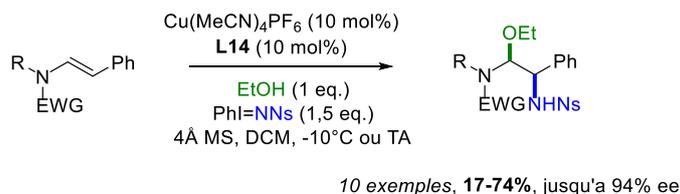


Schéma 143

¹¹⁷ M. Nakanishi, C. Minard, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5792-5795.

4.2.3-Résultats antérieurs sur l'étude de la réaction d'oxyamidation appliquée aux énammides

Fort de cette étude bibliographique, notre équipe a également contribué à l'étude de la réaction d'oxyamidation intermoléculaire par transfert de nitrène en présence d'une catalyse au rhodium à partir de divers énammides cycliques non aromatiques afin d'essayer de rationaliser cette réactivité et de comprendre les mécanismes mis en jeu.¹¹⁸ Ce travail a été conduit en collaboration avec l'équipe de P. Dauban (ICSN, Gif-sur-Yvette). Dans ce but, divers énammides cycliques à 6 ou 7 chaînons ainsi que des composés bicycliques dérivés de la benzoxazines ont pu être difonctionnalisés avec de très bons rendements (Schéma 145) en présence de $Rh_2(esp)_2$, d'amine primaire $NHTces$, d'un dérivé d'iode hypervalent et d'un nucléophile (i.e. méthanol). La première chose à noter est que l'on observe une régiosélectivité totale avec l'introduction de la fonction aminée en position bêta de l'énamide. Par ailleurs, à l'inverse des résultats décrits par Dodd (cf Schéma 142),¹²⁰ une forte diastéréosélectivité en faveur du stéréoisomère *trans* est obtenue, et qui s'avère totale à partir d'énamide cyclique à 7 chaînons. La stéréochimie du composé *trans* a été démontrée par analyse RX (Image 3 et schéma 145).

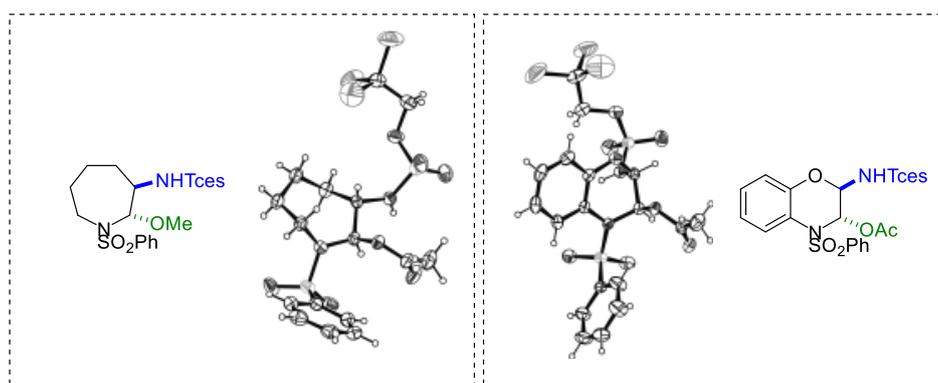
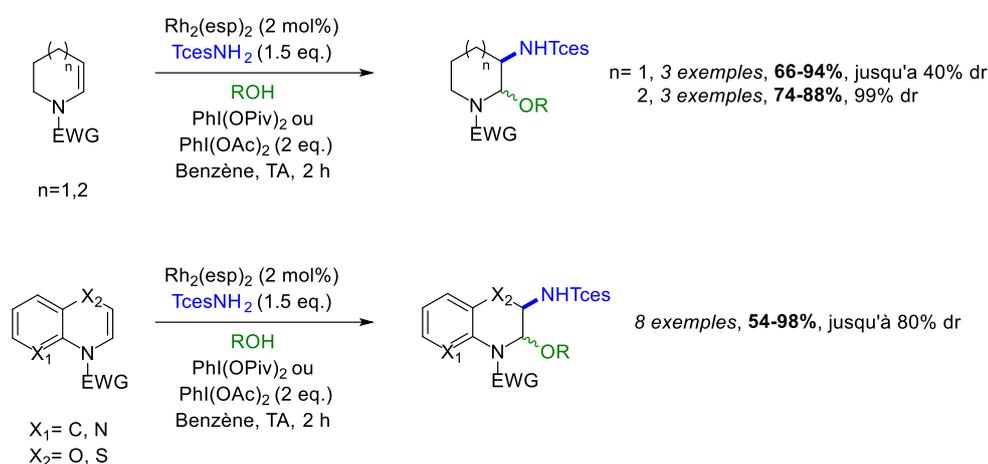


Schéma 145 et Image 3

L'influence de l'utilisation du $Rh_2(NHCOCF_3)_4$ sur le ratio *cis/trans* a également été étudié et malgré des résultats décevants sur les dérivés de la benzoxazine, une légère hausse de la diastéréosélectivité est observée à partir de la benzodioxine (Schéma 146). Cependant, il est à noter que dans ce cas, la réaction d'oxyamidation conduit au benzodioxane disubstitué avec une différence de ratio observée entre le produit brut obtenu possédant une diastéréosélectivité totale en faveur de l'isomère *trans* et

¹¹⁸ a) N. Gigant, G. Dequizez, P. Retailleau, I. Gillaizeau, P. Dauban, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 90-94. b) Nicolas Gigant, 2011 Thèse de l'université d'Orléans.

la formation de l'isomère *cis* qui apparaît lors de sa purification sur colonne de silice. Ce résultat complété par une étude structurale par rayons X de l'isomère *trans* démontre que dans le cas des dérivés benzodioxanes une épimérisation intervient (Schéma 146).

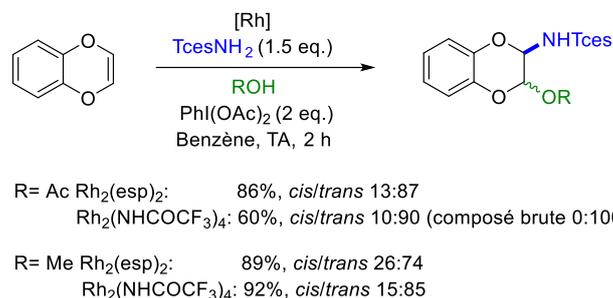


Schéma 146

4.2.4-Compétition entre la C-H amination et la formation d'aziridine à partir d'alcènes

4.2.4.1-Via un processus intramoléculaire

Dans la plupart des méthodes de synthèses précédemment citées, peu ou pas de produits secondaires provenant de la C-H amination de ces composés n'a été observé. En effet, alors que les conditions réactionnelles sont souvent similaires voire identiques pour la C-H amination allylique ou de liaison Csp³-H non activée, les réactions de C-H amination intramoléculaires à partir des glycols ou des indoles cités dans les exemples précédents sont souvent impossibles du fait de la contrainte des cycles qui sont alors formés. Cependant lorsque ces contraintes stériques sont écartées, elles peuvent alors être favorisées par rapport aux réactions d'aziridination ou bien entraîner la formation d'un mélange de composés. Ainsi lors de ses travaux sur l'oxyamidation intramoléculaire de glycols (Schéma 147), l'équipe de Liu a montré qu'il est possible d'effectuer la réaction de C-H amination en position C₃ lorsque le glycol est substitué par un groupement *O*-silyl.¹¹² Une fois la C-H insertion de l'amide sulfamate en position C₃ réalisée, l'élimination du *O*-silyl permet d'obtenir l'imine avec une totale chimiosélectivité.^{16b} Malgré ces résultats, aucune hypothèse quant au mécanisme n'a pu être proposée, cependant Liu a démontré que bien que la réaction puisse fonctionner de façon beaucoup plus lente en l'absence de rhodium, celui-ci semble jouer un rôle clé pour l'efficacité et la chimiosélectivité de la réaction.

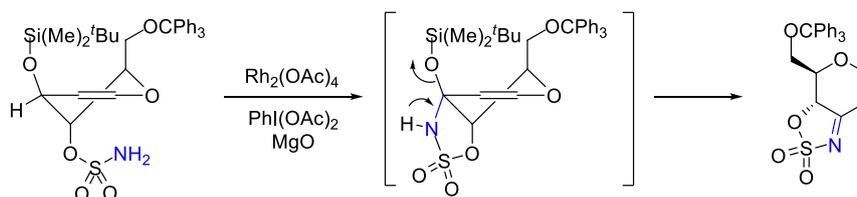


Schéma 147

Des travaux plus anciens effectués par Chang sur les glycols ont démontré l'importance et l'ordre de réactivité des différentes liaisons Csp³-H en fonction de leur substitution et/ou de leur position par rapport à une double liaison C=C ou à un hétéroatome. En effectuant la fonctionnalisation intramoléculaire de liaison C-H à partir d'un carbamate, ils ont mis en évidence le fait que peu importe le degré de substitution, la position allylique est toujours favorisée par rapport à la position en α de

l'oxygène et que dans chacun de ces cas, aucune trace de produits provenant de la formation d'une aziridine sur la double liaison n'est observée (Schéma 148).¹¹⁹

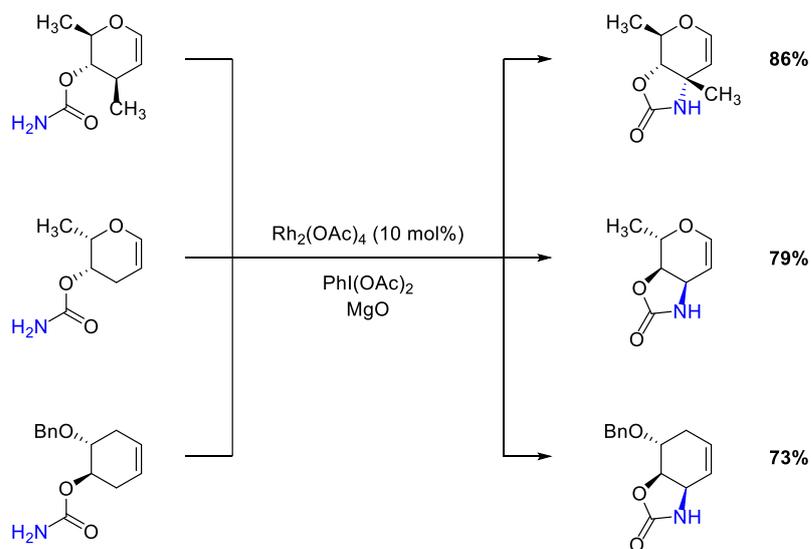


Schéma 148

En décrivant la synthèse de nouveaux complexes de dimère de rhodium pour la C-H insertion de nitrènes de manière énantiosélective, l'équipe de Du Bois décrit également la C-H amination chimio-régio- et énantiosélective sur divers alcènes et notamment sur des dérivés d'indoles (Schéma 149).¹²⁰ Selon le catalyseur au rhodium utilisé, Du Bois observe divers ratios entre le produit de C-H amination allylique et le produit d'aziridination avec une forte chimiosélectivité en faveur de la C-H insertion lorsque le complexe Rh₂(S-nap)₄ de type tétracarboxamidate est utilisé.

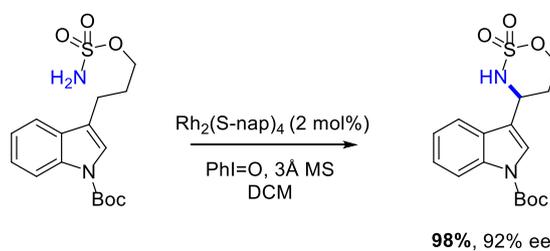


Schéma 149

Lors de cette étude, Du Bois a montré que les complexes chiraux de type tétracarboxylate ne permettaient pas d'obtenir une bonne énantiosélectivité du fait de la forte labilité de la liaison entre le métal et les fonctions carboxylates. Afin de parer à ce problème, ils ont développé la synthèse de complexes de type tétracarboxamidate dont le fort caractère donneur permettrait une π -rétrodonation du centre métallique vers le ligand nitrène π -acide. Malheureusement les catalyseurs tétracarboxamidates « simples » testés tel que le Rh₂(cap)₄ ont tendance à subir l'oxydation du dimère de Rh(II) en un complexe Rh(II)-Rh(III) du fait de la présence d'un réactif d'iode hypervalent inhibant la catalyse nécessaire à la réaction de C-H amination (Schéma 150). En se basant sur les travaux de Hashimoto,¹²¹ Du Bois a finalement développé le complexe Rh₂(S-nap)₄ dans lequel la liaison hydrogène

¹¹⁹ K. A. Parker, W. Chang, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1785-1788.

¹²⁰ D. N. Zalatan, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9220-9221.

¹²¹ N. Watanabe, H. Matsuda, H. Kuribayashi, S. Hashimoto, *Heterocycles*, **1996**, *42*, 537-542.

intramoléculaire entre le N-H et la fonction carboxyamidate permet d'augmenter la valeur du potentiel d'oxydation.

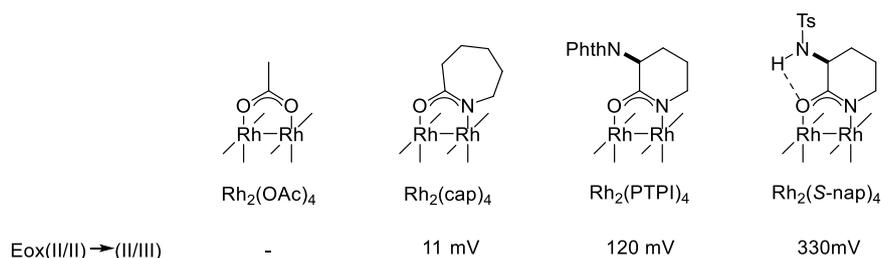


Schéma 150

Plus récemment des études mécanistiques via des calculs DFT ont permis de comprendre l'influence de certains de ces catalyseurs au rhodium sur la chimiosélectivité de ces réactions. Par ailleurs et dans le but de comprendre le mécanisme mis en jeu dans chacune de ces réactions, l'équipe de Zhao décrit des résultats en accord avec la majorité des données expérimentales de la littérature lors de la C-H amination ou l'aziridination intramoléculaire du 4-pentenylsulfamate.¹²² Dans un premier temps, le groupe rappelle que deux voies mécanistiques sont généralement admises pour ces réactions intramoléculaires réalisées en présence de dimère de rhodium, mettant en jeu un nitrène de type singulet ou triplet tel que décrit au début de ce chapitre. Il est à noter que seul le mécanisme de la C-H amination sera discuté dans ce chapitre (Schéma 151). Bien que la proposition de mécanisme décrite ci-dessous décrive une succession d'étapes, il est généralement admis que dans la voie dite « singulet » la rupture de la liaison C-H ainsi que la formation de la liaison C-N sont concertées, tandis qu'elle est plus généralement décrite en tant que succession d'étapes pour la voie « triplet ». Au cours de leurs travaux, Zhao montre que l'utilisation de dimères de rhodium dont les groupements possèdent un faible caractère donneur (Rh₂(OAc)₄ et Rh₂(CHCOCF₃)₄) conduit à la réaction de C-H amination préférentiellement via la voie « singulet » selon un mécanisme concerté. En revanche, l'utilisation d'un catalyseur avec un fort caractère donneur (Rh₂(NCH₃CHO)₄) va favoriser un mécanisme via une succession d'étapes dans une voie mécanistique mélangeant la voie « singulet » et « triplet » via la formation d'un carbocation tel que décrit ci-dessous qui serait alors stabilisé par l'effet électrodonneur des groupements présents sur le rhodium. Au vu de ces informations l'utilisation de complexes au rhodium avec des groupements fortement donneurs favoriserait donc la réaction de C-H amination tandis que la réaction d'aziridination sera préférée lors de l'utilisation de groupements plus faiblement donneurs.

¹²² X. Zhang, H. Xu, C. Zhao, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 9799-9811.

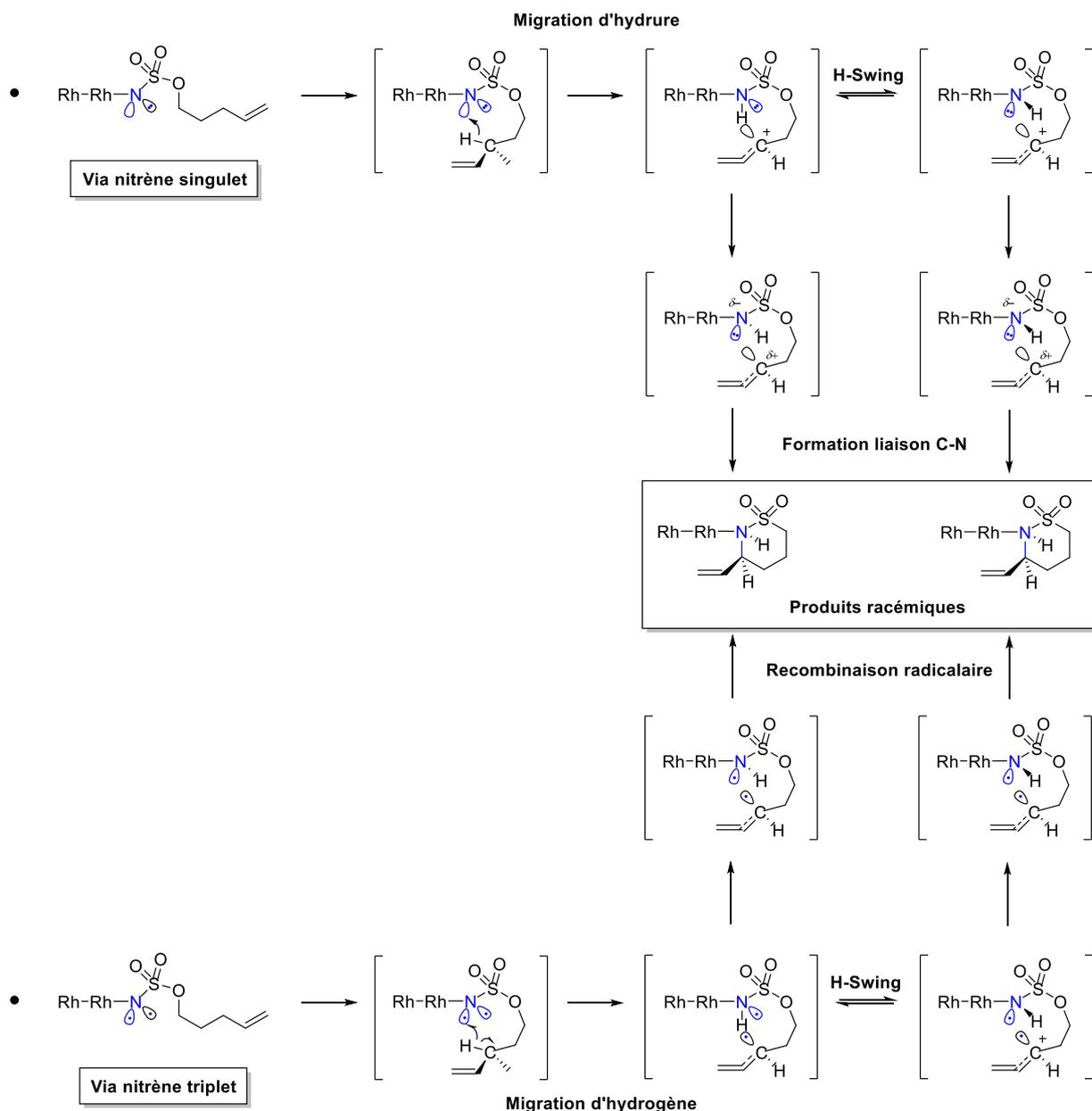


Schéma 151

4.2.4.2-Via un processus intermoléculaire

Au vu de toutes ces avancées théoriques et expérimentales, les réactions intramoléculaires de C-H amination en compétition avec la formation d'aziridine commencent à être comprises et plus ou moins contrôlées. En revanche, la C-H amination intermoléculaire reste quant à elle nettement moins prévisible et plus difficile à réaliser. Toujours via l'utilisation de dimères de rhodium et d'iode hypervalent, c'est l'équipe de Müller qui a la première observé le mélange des produits des deux réactions en compétition lors de l'utilisation de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ en présence d'imidoiodane $\text{NsN}=\text{I}^+\text{Ph}$ sur divers cycloalcènes (Schéma 152).¹²³ Lors de ces travaux, le groupe constate une forte chimiosélectivité en faveur de l'aziridination pour les cycloalcènes à 5 ou 6 chaînons, qui s'inverse en faveur de la C-H amination pour les composés à 7 ou 8 chaînons. En utilisant, un composé non symétrique ils ont

¹²³ P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, M. Moran, I. Nägeli, *J. Phys. Org. Chem.*, **1996**, 9, 341-37.

montré que le produit de C-H amination ne provenait pas de l'ouverture de l'aziridine correspondante mais bien d'une réaction de C-H insertion en position allylique.

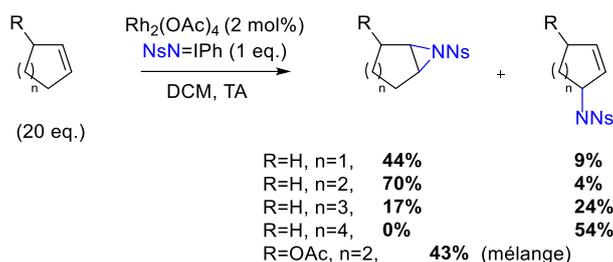


Schéma 152

Bien qu'aujourd'hui, la C-H amination allylique intermoléculaire de diverses oléfines soit bien décrite,¹²⁴ cette dernière a souvent été effectuée en présence d'alcènes non activés ou bien substitués par un groupement phényle. A notre connaissance il existe très peu d'exemples intermoléculaires incluant des alcènes riches en électrons substitués par un hétéroatome. Fort de ce constat, l'équipe de Dauban et Dodd s'est intéressée au développement d'une méthode de synthèse pour la C-H amination chimio- et énantiosélective de divers alcènes et notamment d'éthers d'énols. Dans le but de contrôler la chimiosélectivité de la réaction, en plus des différents réactifs mis en jeu, ils ont étudié l'influence de la source de nitrène via l'utilisation de sulfonimidamide (Schéma 153).¹²⁵ En effet, lors de précédents travaux leur équipe avait montré que l'utilisation de sulfonimidamide chiral pouvait être couplée à des catalyseurs chiraux de cuivre ou de rhodium pour effectuer l'aziridination énantiosélective de divers alcènes.¹²⁶ Ainsi, leur utilisation en présence de certains dimères de rhodium de type tétracarboxylate permet d'obtenir les produits de C-H amination avec une bonne stéréosélectivité. De cette façon plusieurs produits de C-H amination en position allylique ont été synthétisés avec de bons ratios diastéréomériques où le carbone allylique est préférentiellement de configuration (*R*) par effet match entre le (*S*)-sulfonimidamide et le catalyseur $Rh_2(S\text{-nta})$. De la même façon le diastéréoisomère possédant le carbone allylique de configuration (*S*) a été synthétisé à partir du couple de réactifs de configuration inverse.

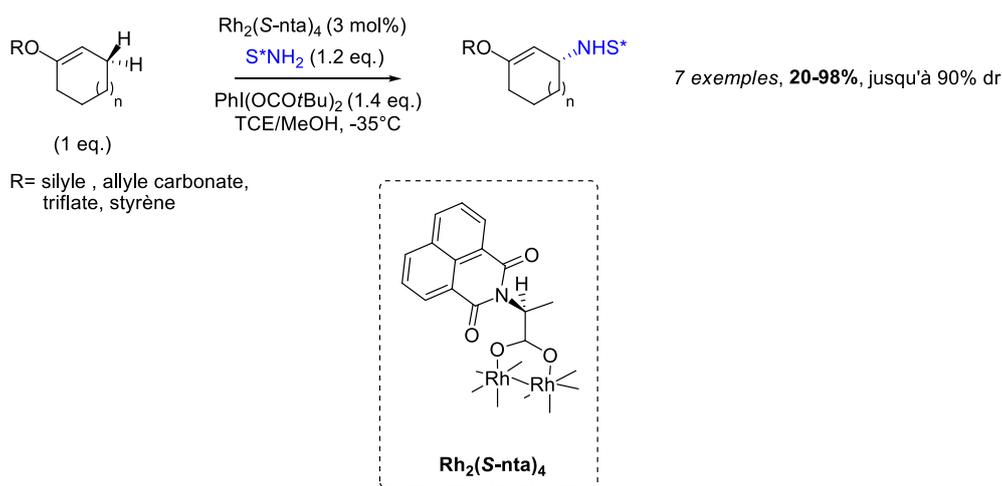


Schéma 153

¹²⁴ H. Iebel, C. Spitz, O. Leogane, C. Trudel, M. Parmentier, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5460-5463.

¹²⁵ C. Lescot, B. Darses, F. Collet, P. Retailleau, P. Dauban, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 7232-7240.

¹²⁶ a) P. Di Chenna, F. Robert-Peillard, P. Dauban, R. H. Dodd, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4503-4505. b) C. Fruit, F. Robert-Peillard, G. Bernardinelli, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2005**, 16, 3484-3487.

Ainsi, la C-H amination allylique de ces composés est observée en absence de produits secondaires issus de la formation d'une aziridine sur la double liaison C=C, et ceci du fait d'effets stériques et inductifs non favorables. A contrario, lorsque la réaction est effectuée sur l'éther d'énol silylé à 7 chaînons, seul le produit d' α -amination est isolé provenant de la formation d'une aziridine sur la double liaison suivie de son ouverture par hydrolyse (Schéma 154).

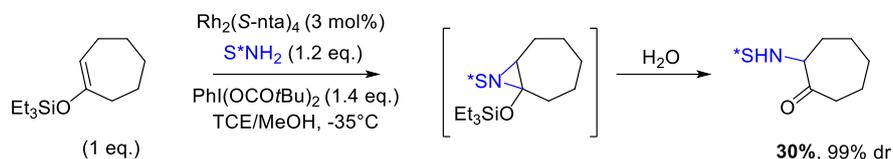


Schéma 154

4.3-Notre projet de recherche¹²⁷

4.3.1-Objectifs

La synthèse de bibliothèques de petites molécules organiques continue d'être l'un des objectifs essentiels de la chimie organique afin de découvrir de nouveaux médicaments potentiels. Le terme "Diversity-Oriented Synthesis" (DOS) a été pour la première fois utilisé par Schreiber dans les années 2000 et tend à être une méthode prometteuse pour découvrir de nouvelles cibles en chimie médicinale en posant la condition qu'une large diversité moléculaire doit être générée en seulement quelques étapes à partir de substrats simples et disponibles. Dans ce but, une attention particulière est portée au développement de nouvelles méthodes de synthèse d'hétérocycles azotés ainsi qu'à leur fonctionnalisation. L'ubiquité de l'azote dans le monde du vivant ainsi que dans les matériaux engendre le besoin de pouvoir former des liaisons C-N de façon sélective via de nouvelles réactions. L'utilisation de nitrène s'inscrit alors parfaitement dans cet objectif car il permet de réaliser la formation de ces liaisons C-N à partir de liaisons C-H et peut alors être appliqué à la synthèse ou à la fonctionnalisation avancée de molécules d'intérêts. Malgré cela et au vu de la littérature reportée précédemment au sein de ce chapitre, il apparait que l'addition intermoléculaire de ces nitrènes reste très peu décrite à partir d'alcènes riches en électrons et notamment à partir d'énamides. De ce fait, le développement de méthodologies de synthèses mettant en jeu ces nitrènes pour la difonctionnalisation de la double liaison C=C d'énamides ou bien la C-H amination allylique de ces substrats nous semble être un enjeu de taille auquel nous nous proposons d'apporter quelques avancées.

Dans un premier temps et fort des résultats précédemment obtenus dans notre groupe, l'étude de la réaction d'oxyamidation sera étendue à une variété d'énamides afin d'élargir le champ d'application de cette réaction et d'établir les mécanismes mis en jeu (Schéma 155). Nous espérons pouvoir rationaliser les différents résultats obtenus afin de comprendre et de contrôler la chimio-, la régio- et éventuellement l'énantiosélectivité de cette réaction sur nos substrats. Une fois les composés di-substitués obtenus, diverses post-fonctionnalisations seront envisagées afin de valoriser cette méthode notamment en étudiant la réactivité de l'ion iminium intermédiaire en position α formé en milieu acide.

¹²⁷ R. Rey-Rodriguez, N. Gigant, B. Darse, P. Dauban, I. Gillaizeau **2016**, *publication en cours*.

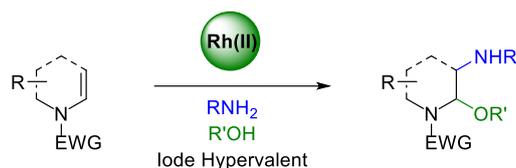


Schéma 155

Nous envisageons également qu'une fois mise en place, l'application de cette stratégie de synthèse permette d'accéder à des composés d'intérêt biologique contenant un motif de type 1,2 ou 1,3 diamine à partir des fonctions énamides correspondantes (Schéma 156).

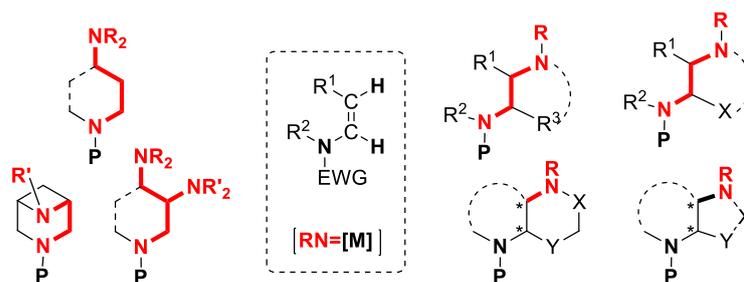


Schéma 156

Le motif 1,2 diamine est un élément important et est souvent présent dans de nombreux produits naturels et/ou bioactifs tels que les dérivés antitumoraux de type tétrahydroisoquinoline dont le noyau 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane illustre parfaitement cet enchaînement d'atomes (Schéma 157). Ce squelette spécifique aux tétrahydroisoquinolines est combiné à une pyrrolidine sur les positions 1,3 dans la sous-famille des quinocarcines. Alors que ces dernières ont montré des activités antinéoplasiques intéressantes,¹²⁸ diverses approches synthétiques ont déjà été décrites.¹²⁹ L'oxyamidation par transfert de nitrène à partir d'énamides apparaît comme une stratégie intéressante dans le but de synthétiser ces fragments diazabicycliques. Par ailleurs, on retrouve le motif 1,3 diamine dans les produits naturels tels que l'acide martinellique ou la (+)-martinelline, qui sont des récepteurs antagonistes naturels et non peptidiques de la bradiquine B1 et B2.¹³⁰ Le motif 1,2,3 triamine est présent dans la carmegliptine qui est un puissant inhibiteur de peptidase pour le traitement du diabète de type 2.¹³¹ Ainsi fort de cette étude, des synthèses de molécules complexes d'intérêt biologique seront envisagées via l'application de méthodes et de réactivités inédites sur des énamides.

¹²⁸ J. Plowman, D. J. Dykes, V. L. Narayanan, B. J. Abbott, H. Saito, T. Hirata, M. R. Grever, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 862-867.

¹²⁹ (a) K. M. Allan, B. M. Stoltz *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 17270-17271. (b) Y.-C. Wu, M. Liron J. Zhu *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7148-7152. (c) S. Kwon, A. G. Myers *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 16796-16797.

¹³⁰ K. M. Witherup, R. W. Ransom, A. C. Graham, A. M. Bernard, M. J. Salvatore, W. C. Lumma, P. S. Anderson, S. M. Pitzenberger, S. L. Varga, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6682-6685.

¹³¹ P. Mattei, M. Boehringer, P. Di Giorgio, H. Fischer, M. Hennig, J. Huwyler, B. Koçer, B. Kuhn, B. M. Loeffler, A. MacDonald, R. Narquizian, E. Rauber, E. Sebovova, U. Sprecher *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1109-1113.

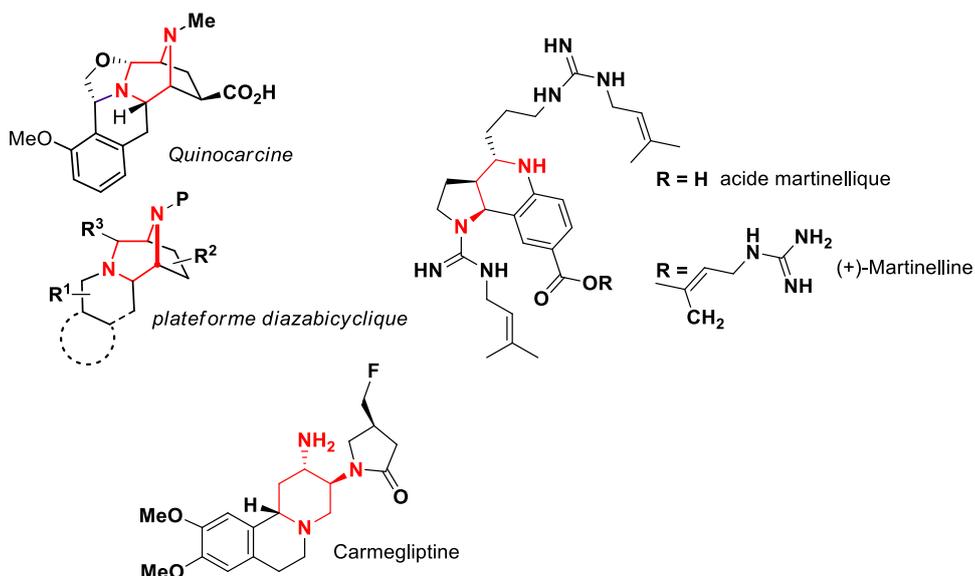


Schéma 157

Dans un second temps, et au vu des résultats obtenus pour la réaction d'oxyamidation, nous souhaitons étudier la compétition entre la réaction d'oxyamidation et la réaction de C-H amination allylique à partir de nos composés (Schéma 158). A notre connaissance cette réaction de C-H amination n'a jamais été décrite sur des énamides et de façon globale très peu décrite sur des alcènes riches en électrons. De cette façon, nous souhaitons observer la réactivité de divers énamides en modulant notamment la présence ou non de groupements fonctionnels variés sur la liaison C=C dans le but d'influencer la chimiosélectivité en faveur de la réaction de C-H amination.

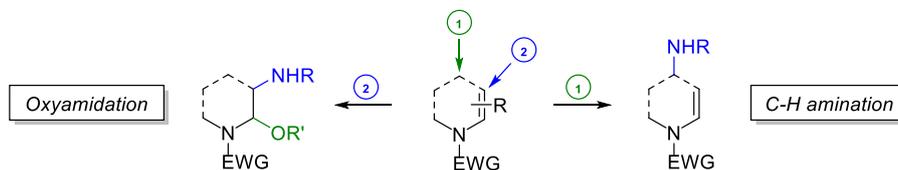


Schéma 158

4.3.2-La réaction d'oxyamidation appliquée aux énamides

4.3.2.1-Mise en place et application

Afin de réaliser la réaction d'oxyamidation, nous avons appliqué les conditions réactionnelles préalablement décrites par notre groupe sur les énamides.¹²¹ En substituant le benzène précédemment utilisé par le toluène, en présence de $Rh_2(esp)_2$, d'un réactif d'iode hypervalent de type $PhI(OAc)_2$ ou $PhI(OCOtBu)_2$, du trichloroethylsulfamate ($TcesNH_2$) et de méthanol comme nucléophile, nous avons accompli la réaction désirée avec des rendements allant de 22% à 99%. Nous observons une régiosélectivité totale ainsi qu'une bonne diastéréosélectivité en faveur du composé *trans* (cf. résultats antérieurs décrits vide supra, Schéma 145).

Fort des premiers résultats décrits par N. Gigant pendant sa thèse, la réaction a tout d'abord été testée sur des énamides endocycliques à 6 chaînons en remplaçant le $PhI(OAc)_2$, généralement utilisé, par le $PhI(OCOtBu)_2$ afin de générer l'anion pivalate plutôt que l'anion acétate lors de la formation de l'imidoiodane. L'anion pivalate étant moins nucléophile que l'anion acétate nous souhaitons ainsi diminuer la formation de produits secondaires obtenus par addition de ces espèces carboxylates sur l'ion iminium intermédiaire à la place du méthanol présent dans le milieu (Schéma 159). Malgré ces efforts, les produits secondaires ont tout de même été obtenus tandis que les produits d'oxyamidation **56a** à **74a** ont pu être synthétisés avec des rendements moyens. De manière générale, ces composés semblent sensibles à la présence de différents nucléophiles dans le milieu et pour le composé **61a**, seul le produit possédant le groupement OPiv en position α est obtenu. Au vu de ces résultats et du fait que le méthanol possède un caractère nucléophile plus fort, on peut supposer que pour cette famille d'énamide endocyclique les produits attendus substitués en α par un méthoxy sont moins stables et peuvent, dans les conditions de la réaction, reformer facilement l'ion iminium intermédiaire conduisant à un mélange de produit voire seulement au produit secondaire ; ceci constituant une réactivité intéressante. Alors que la réaction est peu efficace sur le composé endocyclique à 7 chaînons **63a**, la substitution de la position β par un groupement alcényle ne semble pas à priori perturber la réaction et permet d'obtenir le composé **64a** avec un bon rendement. Il est important de noter que dans le cas du dérivé de la tryptamine, le composé **65a** est obtenu avec une totale chimiosélectivité en faveur de l'énamide ; la double liaison de l'indole porteur d'un groupement SO_2Ph fortement désactivant sur l'atome d'azote ne subit pas la réaction d'oxyamidation. La réaction a été étendue avec succès à des énamides cycliques protégés par un carbamate et substitués en position 4 ou 5 par un acétate ou en position 6 par une fonction ester. Dans le cas du composé **66b** on remarque que l'acétate en position 4 permet d'induire une totale diastéréosélectivité pour le stéréoisomère possédant la fonction amine et méthoxy en relation *cis* ; la présence de l'acétate en position 4 défavorise pour des raisons de contrainte stérique la formation de l'intermédiaire aziridine formant préférentiellement l'ion iminium intermédiaire qui conduit favorablement au stéréoisomère *cis* (cf. mécanisme vide infra). La structure du composé **66b** a été déterminée par analyse RX (Image 4). Fort de ces résultats, différents énamides acycliques ont été engagés dans la réaction d'oxyamidation offrant de bons rendements allant même jusqu'à être quantitatif pour les composés **69** et **73**.

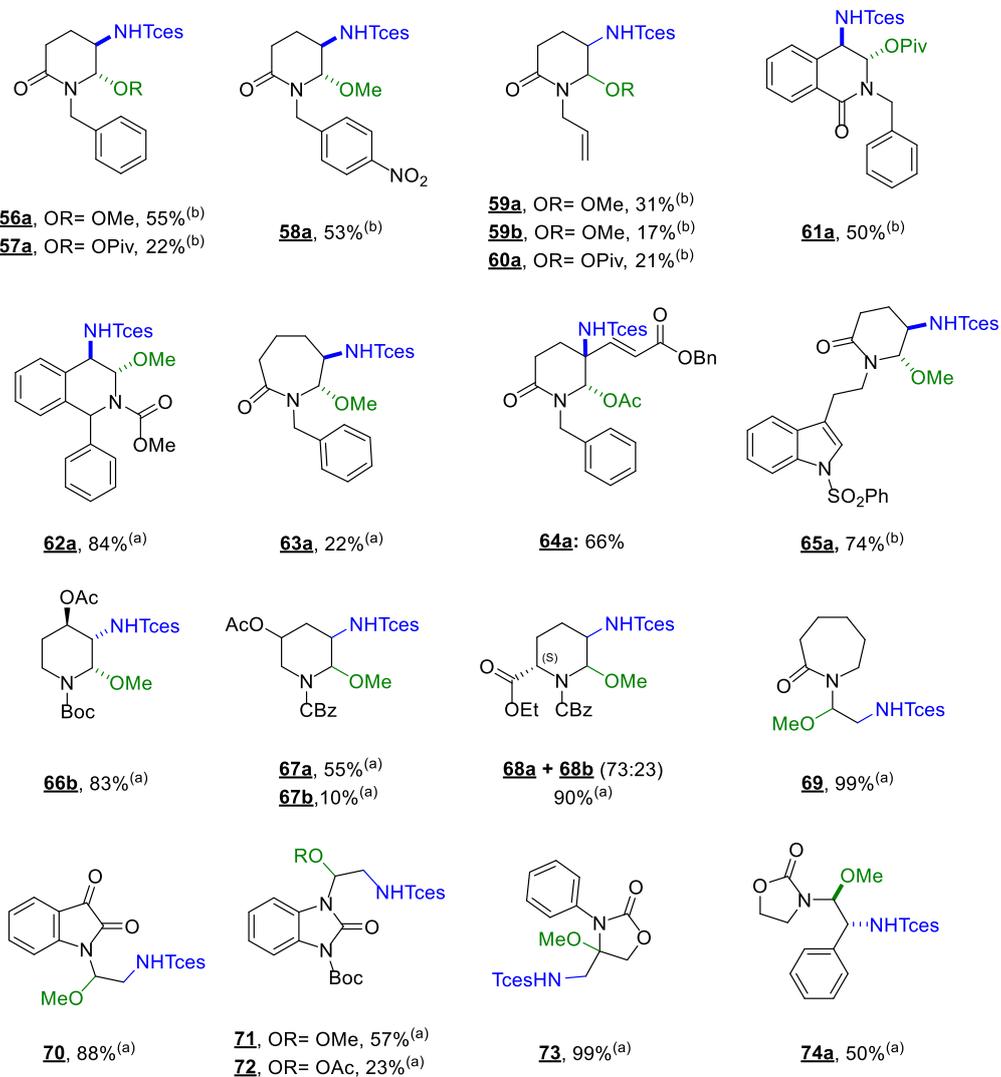
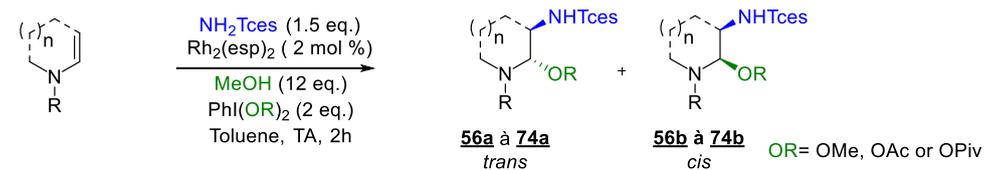
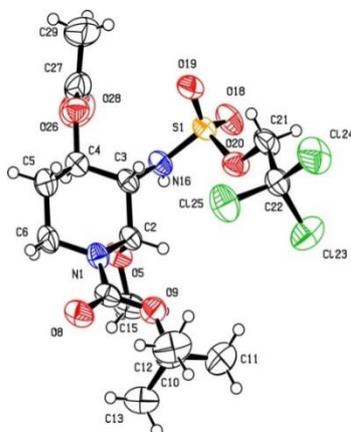
(a) Via l'utilisation de $\text{Phl}(\text{OAc})_2$ (b) Via l'utilisation de $\text{Phl}(\text{OPiv})_2$ 

Schéma 159 et Image 4

4.3.2.2-Application à des réactions énantiosélectives

Au vu de cette forte diastéréosélectivité en faveur du composé *trans* et de la chimiosélectivité de la réaction, étant donné qu'aucune trace de produit de C-H amination allylique n'a été observée, nous avons souhaité valoriser cette méthode de synthèse en tentant d'apporter de l'énantiosélectivité via l'utilisation de catalyseurs de rhodium chiraux. En utilisant les dimères de rhodium de type tétracarboxylates ou tétracarboxamidates les plus généralement utilisés dans la littérature, la réaction d'oxyamidation a été effectuée à partir de l'énamide cyclique à 7 chaînons pour lequel la réaction est très efficace et où seul l'isomère *trans* est obtenu suivant les conditions standards (Schéma 160 et Tableau 4). Une fois les produits isolés par chromatographie sur colonne, l'excès énantiomérique a été déterminé par HPLC sur une colonne chirale.

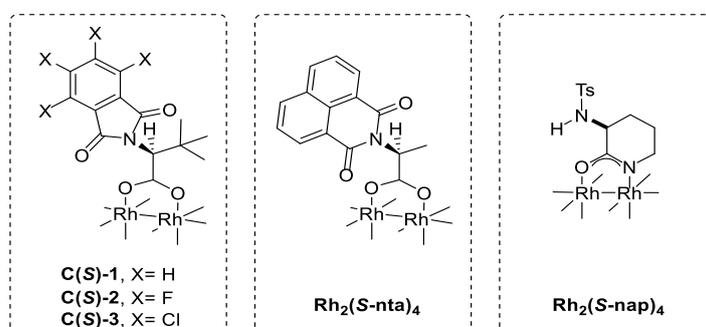
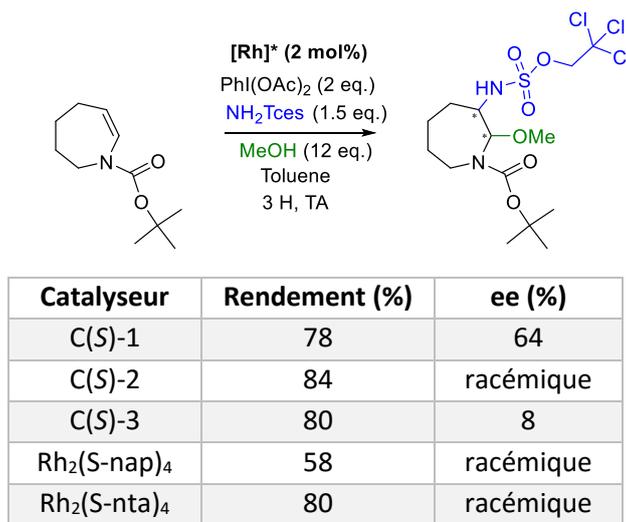


Schéma 160 et Tableau 4

On a ainsi pu observer que seul le catalyseur dérivé du phthalimide C(S)-1 permet d'obtenir un mélange non racémique avec un ratio 82:18. Étonnamment, le dérivé fluoré C(S)-2 et chloré C(S)-3 correspondant ne montre pas d'influence significative sur l'excès énantiomérique de même que les catalyseurs Rh₂(S-nta)₄ et Rh₂(S-nap)₄. Afin de confirmer ce premier résultat, des énamides acycliques possédant un alcène terminal ont également été testés permettant de s'affranchir de la formation de deux diastéréoisomères (Schéma 161 et Tableau 5). Bien que l'efficacité de la réaction ne soit pas modifiée, seul un mélange racémique est obtenu dans les deux cas.



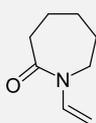
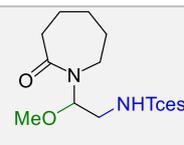
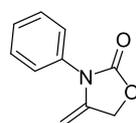
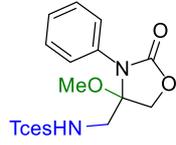
Substrat	Produit	Rendement (%)	ee (%)
	 69	99%	racémique
	 73	99%	racémique

Schéma 161 et Tableau 5

Au vu des résultats obtenus, deux hypothèses sont envisagées. La première suppose que les composés puissent se racémiser au cours du temps ou bien pendant les différentes étapes de purification ; d'autres méthodes de purification sont à prévoir. La seconde hypothèse suppose que la seule présence d'un catalyseur chiral n'est pas suffisante pour induire une énantiosélectivité ; de ce fait il serait intéressant d'introduire également des amines chirales en présence d'un catalyseur chiral qui par effet « match » permettrait d'induire une diastéréosélectivité. Basé sur les travaux de Dauban,¹²⁷ nous nous sommes alors attachés à introduire des sulfonimidamides et bien que la réaction semble fonctionner sur des composés acycliques, pour le moment seuls des mélanges racémiques ont pu être isolés tandis qu'elles nécessitent toujours d'être optimisées sur des substrats cycliques.

4.3.2.3-Réactivité de la fonction hémiaminale

Une fois les produits d'oxyamidation en main, nous avons souhaité ensuite étudier la réactivité de la fonction hémiaminale qui en présence d'un acide de Lewis ou de Brönsted va permettre la formation d'un ion iminium intermédiaire sur lequel on peut faire réagir différents nucléophiles silylés (Schéma 162).

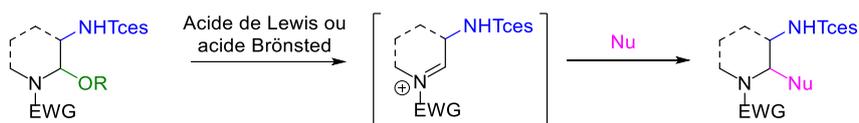
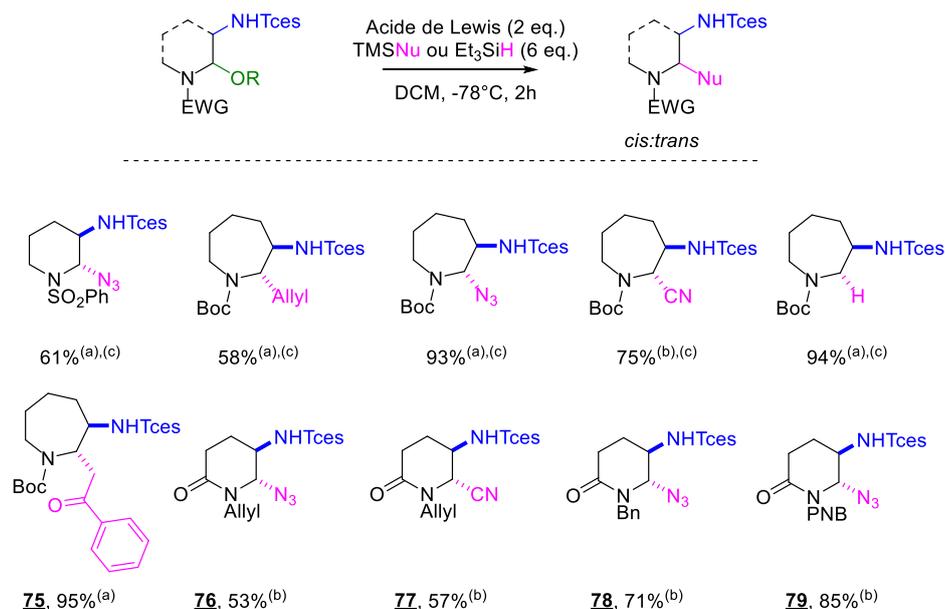


Schéma 162

Alors que plusieurs nucléophiles (N₃, CN et allyle) avaient déjà été insérés sur des énamides cycliques à 6 et 7 chaînons lors de la thèse de N. Gigant,⁵⁸ nous avons pu étendre cette méthode de synthèse à des composés endocycliques avec de bon rendements (composés **75** à **79**) (Schéma 163).



(a) Via l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

(b) Via l'utilisation de TfOH

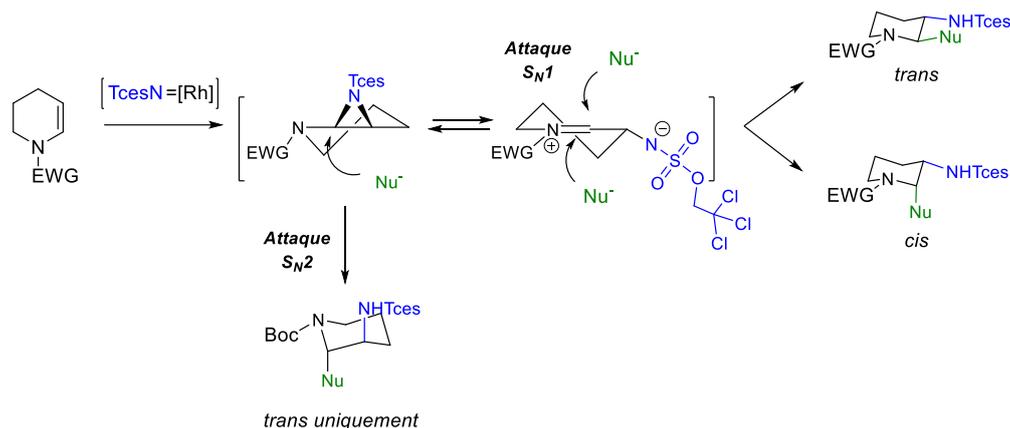
(c) Travaux antérieurs réalisés par N. Gigant¹²¹

Schéma 163

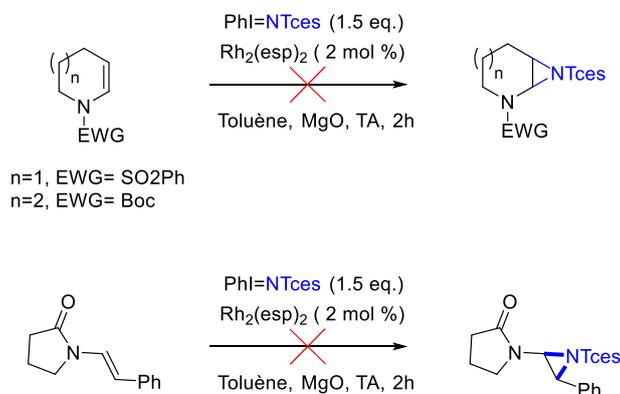
Contrairement à la configuration préférentiellement *cis* observée pour les composés azotures dans le second chapitre, une totale diastéréosélectivité est obtenue en faveur des isomères *trans*. Il est intéressant de noter que malgré les essais réalisés en présence de plusieurs nucléophiles silylés carbonés, seul l'allyle et l'acétophénone ont pu être insérés en position α pour la formation de liaisons C-C.

4.3.2.3-Etudes mécanistiques

Au regard des résultats obtenus pour l'oxyamidation, on remarque une forte voire une totale diastéréosélectivité en faveur des composés de configuration *trans*. En accord avec la littérature décrite *vide supra*, la formation d'une aziridine intermédiaire sur la double liaison carbone-carbone suivie d'une attaque de type $\text{S}_{\text{N}}2$ pourrait expliquer la formation de cet isomère. Par ailleurs, cette aziridine peut s'ouvrir spontanément pour former sélectivement le carbocation en position α favorisé par l'assistance de l'azote et ainsi former l'ion iminium correspondant par mésomérie. Ce dernier peut subir l'attaque du nucléophile via une $\text{S}_{\text{N}}1$ à partir du conformère thermodynamiquement le plus stable possédant le groupement NHTces très encombrant en position équatoriale. On isole dans ce cas, le stéréoisomère de configuration *cis* via un état de transition chaise favorisé. Etant donné la totale diastéréosélectivité *trans* observée pour les composés lors de la réaction de post-fonctionnalisation, on suppose également que l'encombrement stérique apporté par le groupement NHTces va favoriser l'attaque en anti du nucléophile et/ou la reformation de l'aziridine à partir de l'iminium qui subira alors une attaque de type $\text{S}_{\text{N}}2$ (Schéma 164).



Afin de valider ces hypothèses proposées pour la réaction d'oxyamidation, nous avons souhaité isoler l'aziridine intermédiaire à partir de l'énamide cyclique à 6 ou 7 chaînons (Schéma 165). Pour ce faire, l'absence totale de nucléophile et d'eau est nécessaire ; nous avons ainsi effectué la réaction directement à partir de l'imidoiodane préalablement préparé et suivant des conditions strictement anhydres. Du fait de la tendance des énamides cycliques à 7 chaînons à ne donner que le composé de configuration *trans*, il nous a paru judicieux d'effectuer ces essais à partir de ce substrat en supposant que l'intermédiaire aziridine était plus stable dans ce cas. Malheureusement, après plusieurs essais nous n'avons jamais réussi à mettre en évidence l'aziridine intermédiaire, même en réalisant la réaction directement dans le toluène- d_8 deutéré utilisé pour la RMN. Le même résultat infructueux a été observé à partir de l'énamide acyclique de stéréochimie E substitué par un phényle en position β afin de stabiliser l'aziridine potentielle ; aucune trace du produit souhaité n'a été observée.



4.3.3- C-H amination d'énamide par transfert de nitrène

4.3.3.1-Mise au point de la réaction

Dans le but d'étendre le champ d'application de notre étude, la réaction d'oxyamidation a été testée à partir d'énamides cycliques substitués sur la double liaison en position α ou β . A partir de l'énamide cyclique à 6 chaînons porteur d'un phényle en β et choisi comme modèle, nous n'observons dans ce cas aucune trace du produit d'oxyamidation mais la formation d'un nouveau composé substitué par une fonction amine en position allylique (Schéma 166).

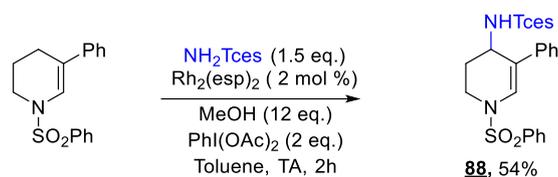


Schéma 166

Fort de ce nouveau résultat, nous avons cherché à optimiser les conditions réactionnelles pour réaliser la C-H amination allylique d'énamides cycliques (Tableau 6).



Entrée	Catalyseur	Solvant	Rendement (%)
1	Rh ₂ (esp) ₂	Toluène	74%
2	Rh ₂ (OAc) ₂	-	0
3	CuOTf	-	0
4	Cu ₂ O/Phenantroline	-	0
5	FeCl ₂ /Phenantroline	-	0
6	Rh ₂ (esp) ₂	DCE	43%
7	Rh ₂ (esp) ₂	ACN	traces

Tableau 6

En supprimant le méthanol nécessaire au bon déroulement de la réaction d'oxyamidation (Tableau 6, entrée 1), on a constaté une nette amélioration du rendement de la réaction. Alors que l'utilisation d'une autre source de rhodium ou de divers complexes métalliques couplés ou non à un ligand n'a pas permis d'obtenir le produit de C-H amination (Tableau 6, entrées 2 à 5), en présence de Rh₂(OAc)₄ (Tableau 6, entrée 2) ou de CuOTf (Tableau 6, entrée 3) seul le produit secondaire de C-H amination benzylique sur le toluène présent dans le milieu a pu être observé. Pour tenter de pallier à ce problème, nous avons effectué la réaction dans d'autres solvants souvent décrits pour des réactions similaires (Tableau 6, entrées 6 et 7), malheureusement une forte diminution du rendement est observée dans le cas du dichloroéthane tandis que seulement des traces de produits sont formées dans l'acétonitrile.

4.3.3.2-Synthèse d'énamides de départs

Pour pouvoir étendre le champ d'application et comprendre les différents facteurs influençant cette réaction de C-H amination, nous avons préparé une série d'énamides variés et substitués en position α et/ou β par des alcènes ou des aryles. La synthèse des composés substitués en position β a été effectuée selon des méthodes développées dans notre groupe, décrite précédemment dans ce manuscrit, via une catalyse au cuivre en présence de sels d'aryliodonium pour l'arylation d'énamides³⁷ ou une catalyse au palladium via une réaction de Fujiwara-Moritani pour l'alcénylation correspondante (Schéma 167).³⁹

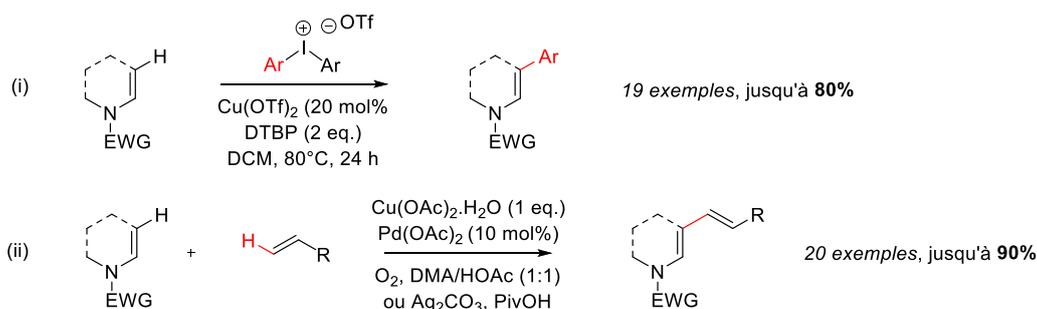


Schéma 167

D'autre part, une série d'énamides α -arylés et α -alcénylés a été synthétisée à partir d'énol phosphate issus du lactame correspondant via une réaction de couplage pallado-catalysée de type Suzuki en présence de dérivés acides boroniques (Schéma 168).¹³²

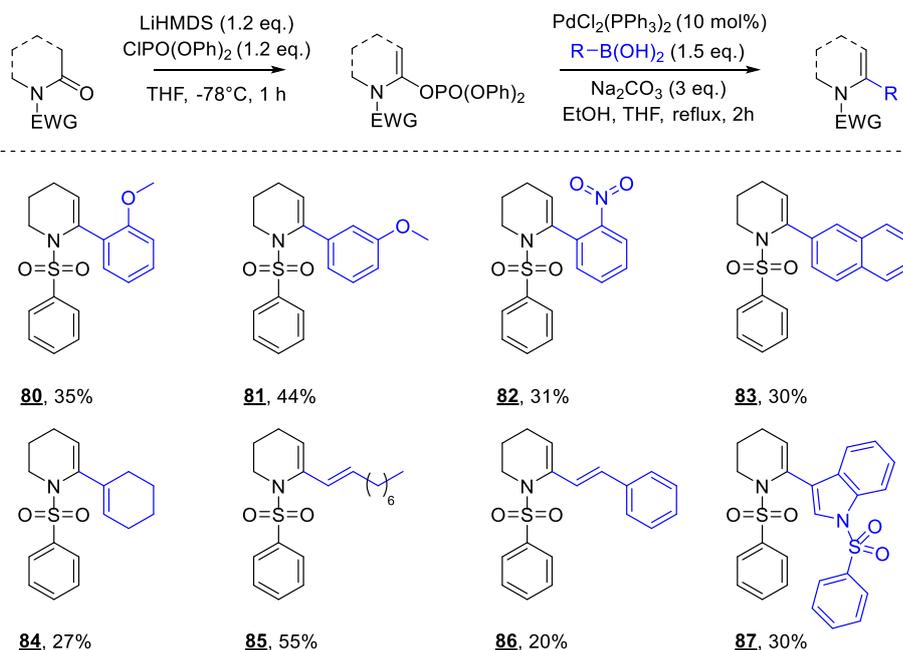


Schéma 168

¹³² D. Mousset, I. Gillaizeau, A. Sabatié, P. Bouyssou, G. Coudert, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5993-5999 et résultats non publiés.

4.3.3.3-Champ d'application

Une fois ces différents énammides obtenus, la réaction d'amination C-H en position allylique en présence de l'amine TcesNH₂ a été effectuée suivant les conditions précédemment optimisées (Schéma 169). Lorsque les énammides cycliques à 6 chaînons sont protégés sur l'atome d'azote par un groupement SO₂Ph et substitués en position β de l'énamide par divers groupements aryles, la réaction fonctionne avec de bons rendements tandis que l'énamide endocyclique correspondante (composé **103**) ne permet pas de former le produit souhaité. Lorsque le phényle est remplacé par un alcène, une problématique liée à la chimiosélectivité apparaît et semble dépendre du groupement présent sur l'ester ; alors que le composé OEt **91** forme exclusivement le produit de C-H amination, l'analogue OBn correspondant génère un mélange de produit d'oxyamidation **97** et de C-H amination **96**. Il est à noter qu'à partir de l'énamide endocyclique substitué par un alcène en β, seul le produit d'oxyamidation **105** est obtenu dans ce cas.

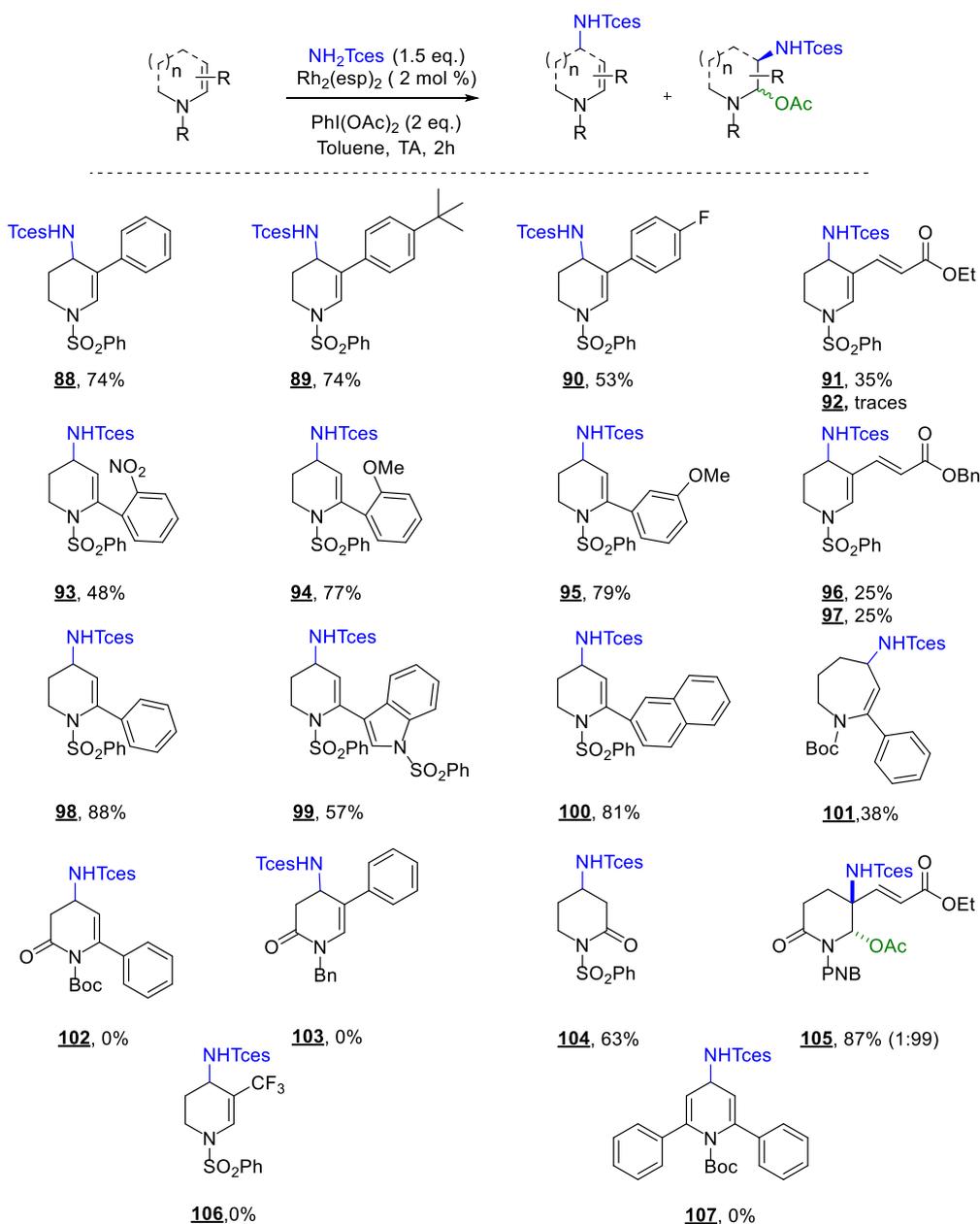


Schéma 169

Une large gamme d'énammides substitués en position α a également été étudiée ; alors que les composés à 6 chaînons protégés par N-SO₂Ph donnent de bons rendements (composés **93** à **95** et **98**

à **100**), la C-H amination de substrat cyclique à 7 chaînons (composé **101**) ou bien endocyclique (composé **102**) apparaît difficile à réaliser. Il est intéressant de noter que pour le composé **99**, l'indole N-SO₂Ph présent en position α ne réagit pas selon les conditions réactionnelles mais que seul le produit de C-H amination allylique est observé sans trace de produit d'oxyamidation. Durant ces travaux, le composé **99** a pu être isolé et caractérisé notamment par RMN ¹H cependant après une nuit dans le chloroforme deutéré l'ouverture du cycle à 6 chaînons a été observée sûrement du fait du caractère légèrement acide du milieu (Schéma 170). Bien que d'autres essais n'aient pu être effectués, cette ouverture spontanée semble fortement intéressante pour la synthèse d'indoles substitués en C₃ par des groupements complexes et de façon générale pourrait être applicable à d'autres hétérocycles. Le produit **104** a été testé à partir de l'énol phosphate correspondant, qui n'est pas stable une fois la réaction de C-H amination effectuée et donne le lactame correspondant après hydrolyse. Cependant ce composé reste intéressant du fait des nombreuses post-fonctionnalisations possibles envisageables ; On peut en effet postuler la formation d'un nouvel énamide à partir du lactame permettant de réaliser une seconde réaction d'oxyamidation fournissant le composé β,γ -diaminé. Enfin, la présence de plusieurs groupements électro-attracteurs semble également nuire à la réaction tel que pour les composés **106** et **107**, du fait d'une trop grande désactivation de la double liaison C=C.

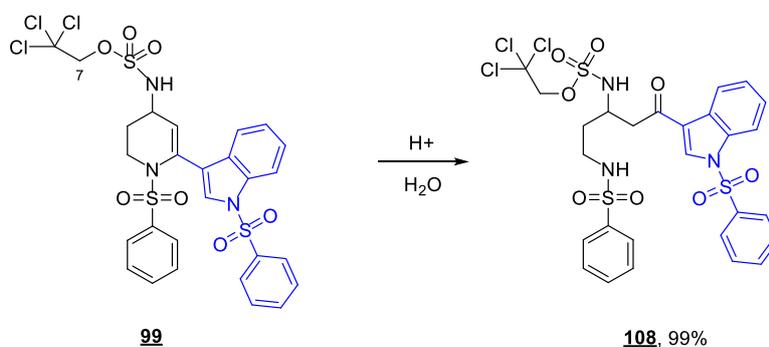


Schéma 170

4.4-Conclusion

Bien que l'utilisation de transfert de nitrène via la catalyse métallique soit aujourd'hui bien connue tant pour la C-H amination de diverses liaisons Csp₃-H que pour la formation d'aziridine à partir de liaison C=C d'alcènes, la similarité des conditions réactionnelles et des mécanismes mis en jeu a souvent nécessité de développer des méthodes de synthèses à partir de composés ne pouvant effectuer que l'une des deux réactions sous peine d'observer alors une compétition entre elles. Alors qu'aujourd'hui cette compétitivité tend à pouvoir être contrôlée par des facteurs externes (catalyseurs, conditions réactionnelles...) ou internes (effets conformationnels, stériques...) notamment dans des processus intramoléculaires, ils sont souvent dépendant des substrats mis en jeu et le résultat de données expérimentales. Fort de ces limitations, l'application à des substrats énamides semblait être une tâche difficile du fait du peu d'informations et de résultats expérimentaux décrits notamment pour la réaction de C-H amination. Ainsi dans un premier temps et à partir de travaux préliminaires réalisés par notre groupe sur les énamides et les indoles, nous avons pu étendre le champ d'application de la réaction d'oxyamidation à des énamides plus diversifiés généralement non substitués sur la double liaison (Schéma 171). Ces résultats ont par ailleurs permis de mettre en avant le caractère régio- et chimiosélectif de cette réaction notamment sur des composés possédant plusieurs fonctions compatibles avec la réaction d'oxyamidation (énamides et indoles). Bien que le mécanisme de la réaction soit toujours en cours d'étude, notamment en essayant d'isoler l'aziridine

intermédiaire, la synthèse d'une petite bibliothèque de molécules et la stéréochimie associée a permis de donner quelques indices quant au fonctionnement de la réaction.

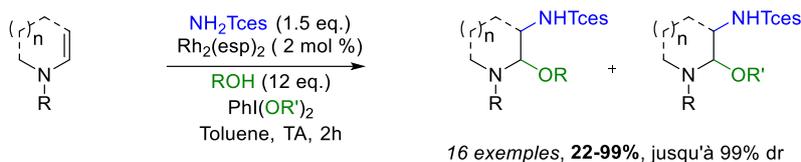


Schéma 171

Fort de ces résultats, la réaction de C-H amination a pu être initiée et développée de manière chimio- et régiosélective à partir d'énamides substitués en position α ou β sur la double liaison (Schéma 172). En modulant alors les substituants, la nature des groupements protecteurs ainsi que le noyau énamide, nous arrivons quelque peu à rationaliser la réaction de C-H amination et la réaction d'oxyamidation. Bien que le mécanisme de chacune des réactions ne soit pas encore totalement élucidé, des résultats préliminaires et les données de la littérature tendent à montrer que ces réactions pourraient être appliquées de façon énantiosélective via l'utilisation de catalyseurs chiraux et/ou d'amines chirales. Ce dernier point permettrait de les valoriser dans la synthèse de molécules naturelles et ou bioactives plus complexes notamment via des processus de fonctionnalisations avancées et/ou à un stade avancé de leur synthèse.

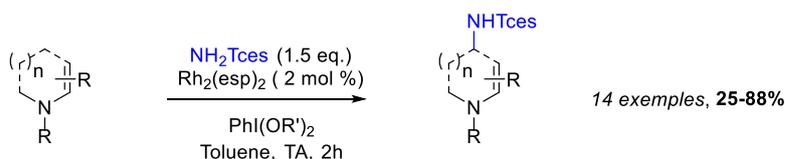


Schéma 172

5. Conclusion générale

Dans la continuité des travaux menés au laboratoire, nous nous sommes intéressés à la réactivité de divers énamides qui représentent des châssis moléculaires intéressants offrant la possibilité d'introduire des fonctionnalités aminées dans des systèmes variés et/ou complexes. Notre objectif a consisté à développer plus particulièrement des méthodes de synthèse métallo-catalysées destinées à la fonctionnalisation chimio- et régiosélective d'énamides. Cette stratégie permet d'accéder à diverses amines α , β , et/ou γ substituées, structures d'intérêt en chimie (Schéma 173).

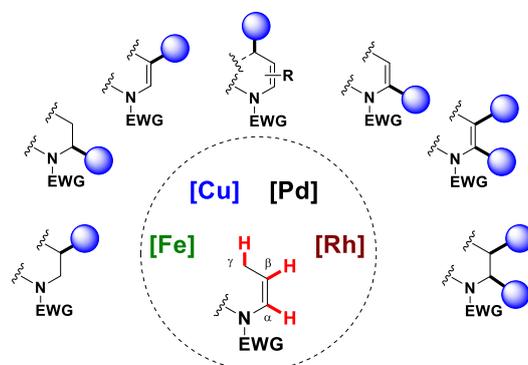


Schéma 173

Notre premier objectif s'inscrit dans le développement de nouveaux outils permettant la construction ou l'incorporation de groupes fluorés à partir d'énamide afin d'accéder à des squelettes moléculaires hétérocycliques azotés et fluorés innovants. Au regard des méthodologies existantes, l'introduction de substituants fluoroalkyles sur des hétérocycles azotés, structures omniprésentes dans les molécules biologiquement actives, constitue toujours un challenge important en chimie. Cette thématique est en effet devenue un domaine extrêmement concurrentiel au niveau national mais également au niveau international. La stratégie mise en œuvre au cours de ce travail offre l'accès à une grande diversité moléculaire en peu d'étapes et en utilisant des processus faciles à mettre en œuvre suivant des conditions douces, et non toxiques. Afin de répondre à cette problématique et forts de nos travaux antérieurs, nous avons porté notre attention sur l'étude de la fluoroalkylation d'énamide non aromatique catalysée par le fer (II), métal peu coûteux et non toxique, suivant des conditions compatibles avec de nombreuses fonctions et de manière totalement régiosélective. Une étude mécanistique a ainsi mis en évidence un processus radicalaire via la formation du radical trifluorométhyle CF_3^{\bullet} en présence de Fe(II) et du réactif de Togni II. Cette stratégie devrait permettre, à terme, d'accéder à des substrats hétérocycliques azotés et fluorés plus élaborés par l'intermédiaire de réaction de post-fonctionnalisation.

Fort de ce résultat, nous avons ensuite porté notre attention sur l'étude de la réaction d'azidation d'énamide catalysée par le Fe(II). En lien direct avec la trifluorométhylation d'énamides, on a effectué cette azidation de manière régiosélective en position C_2 via l'utilisation d'une nouvelle source d'azoture radicalaire dérivée du réactif de Togni. Une attention particulière au mécanisme a alors permis de mettre en évidence un processus radicalaire via une réactivité peu commune d'inversion des propriétés électroniques des positions α et β des énamides.

Dans cette continuité, nous avons souhaité développer l'azidation régiosélective en position C_3 via une catalyse au Fe(III). Un mécanisme similaire à l'azidation en C_2 a alors été proposé. Ces deux méthodes de synthèses sont toujours en cours d'études afin d'étendre le champ d'application de la réaction ainsi que de comprendre les différents effets qui permettent d'induire une forte voire totale diastéréosélectivité en faveur des composés *trans*.

Dans un troisième volet, et à partir de travaux préliminaires réalisés par notre groupe, nous avons étudié le champ d'application de la réaction d'oxyamidation intermoléculaire par transfert de nitrène à partir d'énamides diversifiés. Ces résultats ont permis de mettre en avant le caractère régio-, stéréo- et chimiosélectif de cette réaction. Le diastéréoisomère de configuration *trans* est majoritaire ou unique dans certains cas et la fonction hémiaminale générée permet l'introduction de divers nucléophiles en α de l'azote. Bien que le mécanisme de la réaction soit toujours en cours d'étude, notamment en essayant d'observer et d'isoler l'aziridine intermédiaire, la synthèse d'une petite bibliothèque de molécules et la stéréochimie associée a permis d'apporter quelques indices quant au fonctionnement de la réaction.

A partir de ces résultats, la réaction de C-H amination a pu être initiée et développée mettant en évidence la nécessité de substituants en position α ou β sur l'oléfine de l'énamide. En modulant alors les substituants, la nature des groupements protecteurs ainsi que le noyau énamide, nous arrivons quelque peu à rationaliser les résultats obtenus liés soit à la réaction de C-H amination ou soit à la réaction d'oxyamidation. Bien que le mécanisme de chacune des réactions ne soit pas encore totalement élucidé, des résultats préliminaires encourageants et les données de la littérature ont montré que ces réactions pourraient être appliquées de façon énantiosélective via l'utilisation de catalyseurs chiraux et/ou d'amines chirales. Ce dernier point permettrait de les valoriser dans la synthèse de molécules naturelles et ou bioactives plus complexes notamment via des processus de fonctionnalisations avancées et/ou à un stade avancé de leur synthèse.

Finalement, à partir d'un synthon clé de départ - l'énamide - nous avons pu accéder à plusieurs petites bibliothèques d'hétérocycles azotés originaux. Globalement, ces composés nous ont permis d'explorer la réactivité des énamides tout en obtenant la diversité moléculaire vis-à-vis d'une large gamme de réactions (Schéma 174).

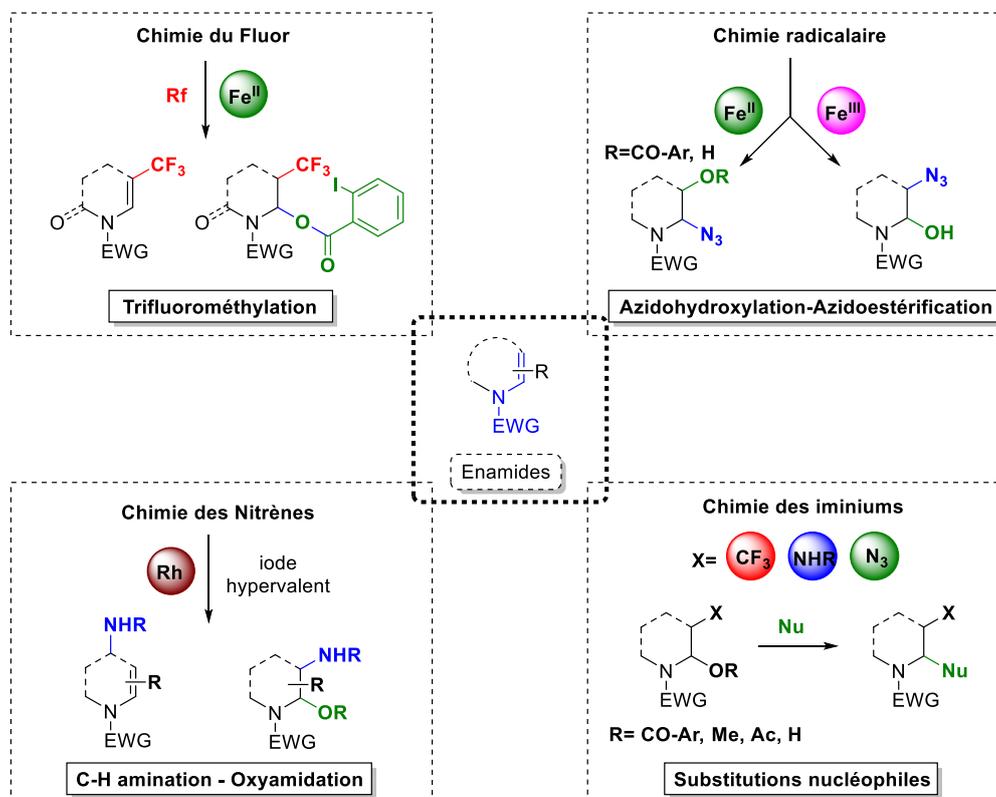


Schéma 174

6.Partie expérimentale

Méthodes générales

Ce paragraphe se rapporte principalement aux techniques générales de purification et d'analyses utilisés 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 flambée au bec bunsen puis refroidie sous argon, avec des solvants également anhydres et sous atmosphère inerte en utilisant de l'argon. Les solvants sont distillés selon les méthodes suivantes, décrites par Perrin et Armarego :¹³³

- Le THF est séché par passage sur la colonne d'une station GT S100.
- Le toluène est distillé sur sodium/benzophénone.
- Le dichlorométhane, l'acétonitrile et l'HMPA sont distillés sur hydrure de calcium.
- Le *N,N*-diméthylformamide est distillé sur P₂O₅.
- Le méthanol est distillé sur sulfate de calcium.
- Les amines sont distillées sur potasse.

Le tamis moléculaire est placé dans une étuve avant d'être activé à la flamme.

✓ 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). La révélation est réalisée 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 nitrate de cérium ammoniacal 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 et appareillages

Points de fusion : les points de fusion (**MP**) 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.

¹³³ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego *Purification of Laboratory Chemicals*, Third Edition, Pergamon Press, **1988**.

Spectrométrie de masse : les spectres de masse (**SM**) sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX de type API 3000. Les échantillons sont préalablement solubilisés dans du méthanol (\approx 1mg/mL) puis ionisés par la technique d'« ionspray » (IS), en mode positif.

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 du méthanol (\approx 1mg/mL) 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 :

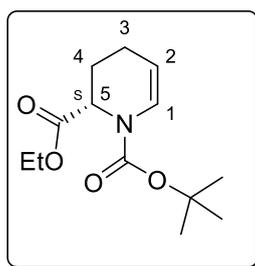
- Sur un appareil Bruker Avance DPX 250, à 250,13 MHz pour le proton (^1H) et à 62,89 MHz pour le carbone (^{13}C).
- Sur un appareil Bruker Avance II, à 400,13 MHz pour le proton (^1H) et à 100.62 MHz pour le carbone (^{13}C).

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 :¹³⁴

- 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 .
 - signal du solvant résiduel (3.31 ppm) dans le CD_3OD .
 - signal du solvant résiduel (7.16 ppm) dans le C_6H_6 .
- Pour le carbone :
 - signal du solvant résiduel (77.16 ppm) dans le CDCl_3 .
 - signal du solvant résiduel (39.52 ppm) dans le DMSO-d_6 .
 - signal du solvant résiduel (49.00 ppm) dans le CD_3OD .
 - signal du solvant résiduel (128.06 ppm) dans le C_6H_6 .

Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité des signaux est décrite de la manière suivante : singulet (**s**), singulet large (**sl**), doublet (**d**), doublet de doublet (**dd**), doublet de triplet (**dt**), triplet de doublet (**td**), triplet (**t**), quadruplet (**q**), quintuplet (**qt**), multiplet (**m**)...

¹³⁴ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

(S)-1-tert-butyl 2-ethyl 3,4-dihydropyridines-1,2(2H)-dicarboxylate:

MW: 255,31 g.mol⁻¹

Starting compounds were synthesized following a reported procedure^x. A solution of (S)-1-tert-butyl 2-ethyl 6-oxopiperidine-1,2-dicarboxylate (300 mg, 1.1 mmol, 1.0 equiv) in toluene (6 mL) was cooled at -78°C. LiEt₃BH 1M solution in THF (1.21 ml, 1.21 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise and the reaction was stirred 1hr at -78°C. DIPEA (1.16 ml, 6.63 mmol, 6 equiv) was added followed by the addition of DMAP (27 mg, 0.22 mmol, 0.2 equiv). TFAA (0.17 ml, 1.21 mmol, 1.1 equiv) was then added dropwise and the reaction was warmed to 20-25°C and stirred 3hrs at this temperature. Upon completion of the reaction, mixture was quenched with a solution of NaHCO₃ saturated, aqueous phase was extracted with ethyl acetate, washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated. The resulting crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate/petroleum ether (2:8) as eluent. The product was obtained as a colorless oil (160 mg, 57%).

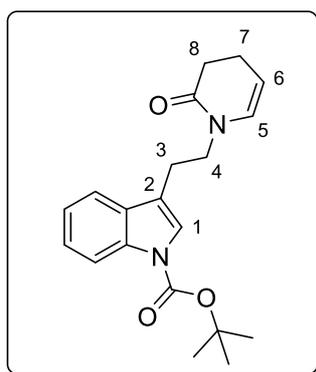
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, OEt), 1.38-1.40 (m, 9H, OtBu), 1.52-1.76 (m, 3H, H₃, H_{3'}, H₄), 2.05-2.22 (m, 1H, H_{4'}), 3.97-4.13 (m, 2H, OEt), 4.50-4.54 (m, 1H, H₅), 4.79-4.82 (m, 1H, H₂), 5.51-5.55 (m, 1H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 14.3, 14.6, 25.4, 28.5, 31.6, 52.2, 60.8, 73.8, 79.9, 154.7, 173.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₃H₂₂NO₄ [M+H]⁺: 256.154335, found: 256.154351.

α_D(20°C) = -15.6° (c=1.01, MeOH)

3-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl)ethyl]-1H-indole-1-carboxylate :



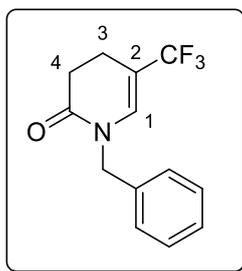
MW: 340.42 g.mol⁻¹

Starting compounds were synthesized following a reported procedure^{135,136}. Following procedure of **11**, with 3-[2-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)ethyl]-1H-indole-1-carboxylate (300 mg, 0.84 mmol) in toluene (4 ml), LiEt₃BH 1M solution in THF (0.93 ml, 0.93 mmol, 1.1 equiv), DIPEA (0.88 ml, 5.05 mmol, 6 equiv), DMAP (21 mg, 0.17 mmol, 0.2 equiv) and TFAA (0.13 ml, 0.93 mmol, 1.1 equiv). Upon completion of the reaction, mixture was quenched with a solution of NaHCO₃ saturated, aqueous phase was extracted with ethyl acetate, washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated. The resulting crude product was used without further purification (65%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1.66 (s, 9H, **OtBu**), 2.24-2.33 (m, 2H, **H₇**), 2.49-2.55 (m, 2H, **H₈**), 2.96 (t, 2H, $J_1 = 7.7$ Hz, **H₃**), 3.74 (t, 2H, $J_1 = 7.7$ Hz, **H₄**), 5.02-5.08 (m, 1H, **H₆**), 5.92 (dt, 1H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, **H₅**), 7.21-7.36 (m, 3H, **H_{ar}**, **H₁**), 7.58-7.62 (m, 1H, **H_{ar}**), 8.11-8.14 (m, 1H, **H_{ar}**).

[¹³⁵] I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 13404-13405

[¹³⁶] Y. Jia, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2401-2404

1-benzyl-5-(trifluoromethyl)-3,4-dihydropyridin-2-one (1**):****MW: 255,24 g.mol⁻¹****General procedure A:**

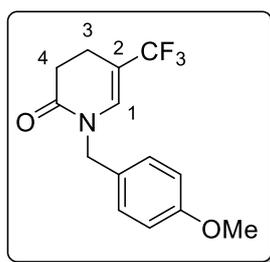
In a flame-dried, argon-filled tube were successively placed the starting enamide (0.5 mmol, 1.0 equiv), FeCl₂ (7.2 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), freshly distilled dichloromethane (3 mL) and the Togni II reagent **2** (190mg, 0.6 mmol, 1.2eq). The tube was sealed, placed in an oil bath at 35 °C and stirred overnight. After the completion of the reaction, the mixture was allowed to cool at room temperature, ethyl acetate and water were added and the aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate. The organic layers were gathered, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated at room temperature. The residue was then purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (9/1) to afford the corresponding trifluoromethylated enamide **1** as a colorless oil (83%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.51 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, **H**₃), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, **H**₄), 4.75 (s, 2H, **Bn**), 6.64-6.66 (m, 1H, **H**₁), 7.22-7.24 (m, 2H, **H**_{ar}), 7.28-7.37 (m, 3H, **H**_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 18.6 (**C**₃), 30.3 (**C**₄), 49.6 (**CH**₂-Ph), 107.3 (q, *J* = 32 Hz, **C**₂), 124 (q, *J* = 271 Hz, **CF**₃), 127.7 (**C**_{ar}), 128 (**C**_{ar}), 128.9(**C**_{ar}), 131.8 (q, *J* = 7 Hz, **C**₁), 136.2 (**C**_{ar}), 168.5 (N-C=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -67.5

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₃F₃NO [M+H]⁺: 256.094375, found: 256.094873.

1-(4-methoxybenzyl)-5-(trifluoromethyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (3**):****MW: 285.27 g.mol⁻¹**

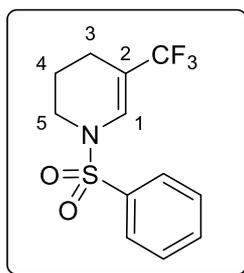
Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 8/2) give the product **3** as a colorless oily solid (84%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.44 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz, **H**₃), 2.61 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz, **H**₄), 3.74 (s, 3H, **OMe**), 4.65 (s, 2H, **CH**₂-PhOMe), 6.90 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, **H**_{ar}), 7.13 (s, 1H, **H**₁), 7.22 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, **H**_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 18.4 (**C**₃), 30.2 (**C**₄), 48.5 (**CH**₂-PhOMe), 55.5 (**OMe**), 105.1 (q, $J = 33$ Hz, **C**₂), 114.4 (**C**_{ar}), 124.9 (q, $J = 269$ Hz, **CF**₃), 129.4 (**C**_{ar}), 129.8 (**C**_{ar}), 133.9 (q, $J = 7$ Hz, **C**₁), 159.1 (**C**_{ar}), 168.5 (N-C=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -64.4

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₄H₁₅F₃NO₂ [M+H]⁺: 286.104940, found: 286.105123.

1-(phenylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (4):**MW: 291.29 g.mol⁻¹**

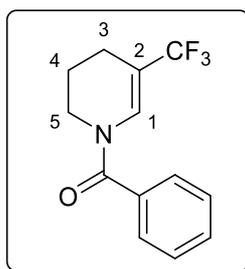
Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 9/1) give the product **4** as a colorless oil (76%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.76-1.82 (m, 2H, **H**₄), 2.09 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz, **H**₃), 3.40 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz, **H**₅), 7.4 (s, 1H, **H**₁), 7.54-7.58 (m, 2H, **H**_{ar}), 7.62-7.66 (m, 1H, **H**_{ar}), 7.78-7.80 (m, 2H, **H**_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 18.9 (**C**₃), 20 (**C**₄), 43.2 (**C**₅), 108 (q, $J = 32$ Hz, **C**₂), 124.2 (q, $J = 270$ Hz, **CF**₃), 127 (**C**_{ar}), 127.5 (q, $J = 7$ Hz, **C**₁), 129.5 (**C**_{ar}), 133.5 (**C**_{ar}), 137.6 (**C**_{ar})

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -66.8

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₂H₁₃F₃NO₂S [M+H]⁺: 292.061361, found: 292.061368.

1-benzoyl-5-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (5):**MW: 255.24 g.mol⁻¹**

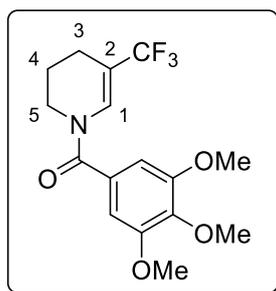
Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 9/1) give the product **5** as a colorless oil (73%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.83-1.93 (m, 2H, **H₄**), 2.17-2.23 (m, 2H, **H₃**), 3.60-3.65 (m, 2H, **H₅**), 7.28 (s, 1H, **H₁**), 7.45-7.53 (m, 5H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 19.7 (**C₃**), 20.3 (**C₄**), 55.4 (**C₅**), 108 (**C₂**), 125.1 (q, $J = 269$ Hz, **CF₃**), 128.3 (**C₁**), 128.7 (**C_{ar}**), 129.2 (**C_{ar}**), 131.3 (**C_{ar}**), 134.3 (**C_{ar}**), 169.5 (**N-C=O**)

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -65.3

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₃H₁₃F₃NO [M+H]⁺: 256.094375, found: 256.094529.

5-(trifluoromethyl)-1-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (6**):****MW: 345.32 g.mol⁻¹**

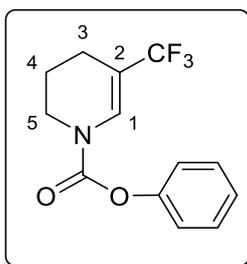
Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 9/1) give the product **6** as a white gum (91%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.83-1.92 (m, 2H, **H₄**), 2.17-2.23 (m, 2H, **H₃**), 3.61-3.66 (m, 2H, **H₅**), 3.72 (s, 3H, **OMe**), 3.78 (s, 6H, 2x**OMe**), 6.79 (s, 2H, **H_{ar}**), 7.36-7.37 (m, 1H, **H₁**)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 19.7 (**C₃**), 20.4 (**C₄**), 56.6 (2x**OMe**), 57.1 (**C₅**), 60.5 (**OMe**), 106 (**C₂**), 125.2 (q, $J = 271$ Hz, **CF₃**), 129.1 (**C₁**), 129.5 (**C_{ar}**), 139.9 (**C_{ar}**), 153.3 (2x**C_{ar}**), 169.1 (N-C=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -65.2

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₆H₁₉F₃NO₄ [M+H]⁺: 346.126069, found: 346.125919

5-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine-1-carboxylate (7**):****MW: 255,24 g.mol⁻¹**

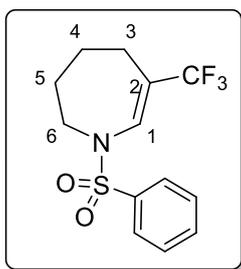
Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 8/2) give the product **7** as a colorless oil (79%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.86-1.95 (m, 2H, **H₄**), 2.16-2.22 (m, 2H, **H₃**), 3.67-3.71 (m, 2H, **H₅**), 7.14-7.26 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.35-7.42 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.46-7.49 (m, 1H, **H₁**)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 19.1 (**C₃**), 20.1 (**C₄**), 42.4 (**C₅**), 107.1 (**C₂**), 122.2 (**C_{ar}**), 125.1 (q, $J = 271$ Hz, **CF₃**), 126.4 (**C_{ar}**), 128.2 (**C_{ar}**), (q, $J = 8$ Hz, **C₁**), 129.3 (**C_{ar}**), 151 (N-CO=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -65.1

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₃H₁₃F₃NO₂ [M+H]⁺: 272.094165, found: 272.094319.

1-(benzenesulfonyl)-6-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepine (8**):****MW: 305.32 g.mol⁻¹**

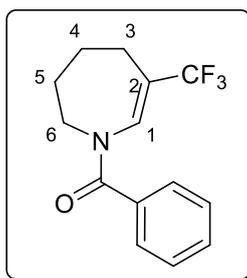
Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 9/1) give the product **8** as a colorless oil (31%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.64-1.70 (m, 2H, **H₄**), 1.77-1.83 (m, 2H, **H₅**), 2.27-2.30 (m, 2H, **H₃**), 3.57-3.60 (m, 2H, **H₆**), 7.20 (s, 1H, **H₁**), 7.54-7.58 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.62-7.66 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.82-7.84 (m, 2H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 23.8 (**C₃**), 24.2 (**C₄**), 27.8 (**C₅**), 48.9 (**C₆**), 115.2 (q, $J = 29$ Hz, **C₂**), 124.7 (q, $J = 270$ Hz, **CF₃**), 127 (**C_{ar}**), 129.5 (**C_{ar}**), 132.4 (q, $J = 8$ Hz, **C₁**), 133.4 (**C_{ar}**), 138.6 (**C_{ar}**)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -66.9

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₃H₁₁F₃NO₂S [M+H]⁺: 306.077011, found: 306.077136.

1-benzoyl-6-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepine (9**):****MW: 269.27 g.mol⁻¹**

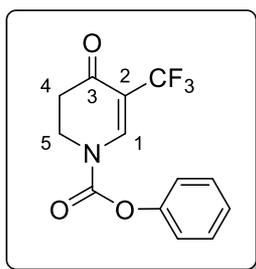
Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 9/1) give the product **9** as a colorless oil (51%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.80-1.85 (m, 2x2H, **H₄**, **H₅**), 2.36-2.42 (m, 2H, **H₃**), 3.77-3.82 (m, 2H, **H₆**), 7.08 (s, 1H, **H₁**), 7.43-7.48 (m, 5H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 23.9 (**C₃**), 24.1 (**C₅**), 27.2 (**C₄**), 46.7 (**C₆**), 114.9 (**C₂**), 125.4 (q, $J = 273$ Hz, **CF₃**), 128.1 (**C₁**), 129 (**C_{ar}**), 131.3 (**C_{ar}**), 135.3 (**C_{ar}**), 135.5 (**C_{ar}**), 170.5 (**N-C=O**)

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -65.5

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₄H₁₅F₃NO [M+H]⁺: 270.110025, found: 270.110420.

4-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine-1-carboxylate (10):**MW: 285.22 g.mol⁻¹**

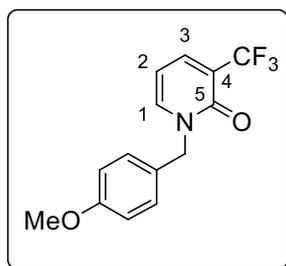
Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 1/1) give the product **10** as a colorless oil (38%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.72 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, **H₄**), 4.16 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, **H₅**), 7.30-7.36 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.46-7.51 (m, 2H, **H_{ar}**), 8.40 (s, 1H, **H₁**)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 35.4 (**C₄**), 43.1 (**C₅**), 107.6 (q, $J = 30$ Hz, **C₂**), 122 (**C_{ar}**), 123.2 (q, $J = 272$ Hz, **CF₃**), 127 (**C_{ar}**), 130.1 (**C_{ar}**), 145.8 (q, $J = 6$ Hz), 150.8 (**C_{ar}**), 168.6 (N-CO=O), 188.5 (C-C=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -61.4

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₃H₁₁F₃NO₃ [M+H]⁺: 286.068554, found: 286.068721.

1-[(4-methoxyphenyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-2-one (11):**MW: 283.25 g.mol⁻¹**

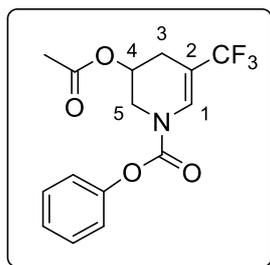
Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 7/3) give the product **11** as a brown pale solid (32%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.80 (s, 3H, OMe), 5.10 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.19 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz, H₂), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.46 (dd, 1H, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 6.8 Hz, H₁), 7.69-7.72 (m, 1H, H₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 51.8 (CH₂-Ph), 55.3 (OMe), 104.1(C₂), 114.5 (C_{ar}), 120.7 (q, *J* = 30 Hz, C₄), 122.7 (q, *J* = 274 Hz, CF₃), 127.3 (C_{ar}), 130.3 (C_{ar}), 138.6 (q, *J* = 5 Hz, C₃), 140.8 (C_{ar}), 141.8 (C₁), 159.8 (N-C=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -66.0

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₃F₃NO₂ [M+H]⁺: 284.089290, found: 284.089407.

3-(acetyloxy)-5-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine-1-carboxylate (12):**MW: 329.28 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 7/3) give the product **12** as a white solid (48%).

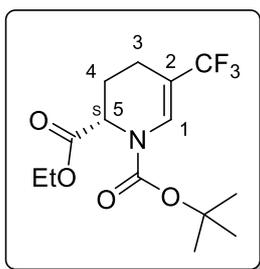
mp=143-145°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.09 (s, 3H, CH₃-C=O), 2.36-2.42 (m, 1H, H₃), 2.53-2.59 (m, 1H, H_{3'}), 3.57-3.75 (m, 1H, H₅), 4.00-4.13 (m, 1H, H_{5'}), 5.34-5.37 (m, 1H, H₄), 7.13-7.16 (m, 2H, H_{ar}), 7.24-7.28 (m, 1H, H_{ar}), 7.38-7.42 (m, 2H, H_{ar}), 7.62-7.66 (m, 1H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21 (CH₃-C=O), 25.2 (C₃), 44.9 (C₅), 63.4 (C₄), 104.7 (q, *J* = 33 Hz, C₂), 121.4 (C_{ar}), 124.1 (C_{ar}), (q, *J* = 268 Hz, CF₃), 126.2, (C_{ar}), 127.5 (C₁), 129.4 (C_{ar}), 150.5 (N-CO=O), 170 (CH₃-CO=O).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -66.7 (d, *J* = 44,2 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₅F₃NO₄ [M+H]⁺: 330,094769, found: 330.094856.

S)-5-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine-1,2-dicarboxylate (13):**MW: 323.31 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 9/1) give the product **13** as a colorless oil (95%).

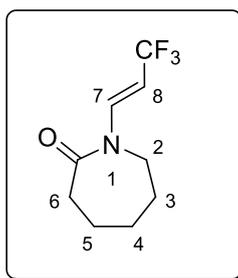
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24-1.29 (m, 3H, CH₃-CH₂), 1.44-1.53 (m, 9H, (CH₃)₃), 1.83-2.04 (m, 2H, H₃, H₄), 2.17-2.22 (m, 1H, H_{3'}), 2.39-2.49 (m, 1H, H_{4'}), 4.15-4.24 (m, 2H, CH₃-CH₂), 4.81 (d, 1H, $J = 63.4$ Hz, H₅), 7.49 (d, 1H, $J = 78.1$ Hz, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (CH₃-CH₂), 16.6 (C₃), 22.4 (C₄), 28.1 ((CH₃)₃), 52.9 (C₅), 61.6 (CH₃-CH₂), 82.9 (C-(CH₃)₃), 105 (C₂), 124.4 (q, $J = 269$ Hz, CF₃), 127.6 (C₁), 151.7 (N-CO=O), 170 (C-CO=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -66.6 (d, $J = 38.1$ Hz)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₄H₂₁F₃NO₄ [M+H]⁺: 324.141719, found: 324.142046.

$\alpha_D(20^\circ\text{C}) = +18.0^\circ$ ($c=1.00$, MeOH)

1-[(1E)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl]azepan-2-one (**14**):

MW: 207.20 g.mol⁻¹

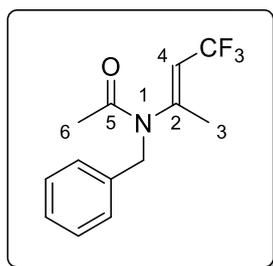
Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 6/4) give the product **14** as a colorless oil (62%, E/Z 99:1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.55-1.72 (m, 3x2H, **H₃**, **H₄**, **H₅**), 2.65-2.68 (m, 2H, **H₆**), 3.69-3.72 (m, 2H, **H₂**), 5.69 (dq, 1H, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 14.7$ Hz, **H₈**), 7.78 (dq, 1H, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 14.7$ Hz, **H₇**)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 23.4 (**C₃**), 27.3 (**C₄** ou **C₅**), 28.8 (**C₄** ou **C₅**), 36.5 (**C₆**), 44.8 (**C₂**), 96.1 (q, $J = 34$ Hz, **C₈**), 126.1 (q, $J = 268$ Hz, **CF₃**), 134.3 (q, $J = 7$ Hz, **C₇**), 175.4 (N-C=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -57.9 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₉H₁₃F₃NO [M+H]⁺: 208.094375, found: 208.094183.

N-benzyl-N-[(E)-4,4,4-trifluorobut-2-en-2-yl]acetamide (15):**MW: 257.26 g.mol⁻¹**

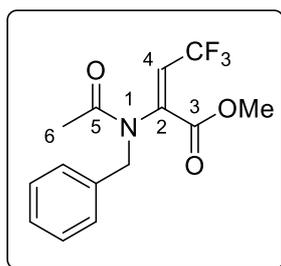
Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 8/2) give the product **15** as a colorless oil (64%, E/Z 99:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.03 (s, 3H, **H₃**), 2.12 (s, 3H, **H₆**), 4.69 (s, 2H, **CH₂-Ph**), 5.36 (q, 1H, *J* = 7.8 Hz, **H₄**), 7.23-7.34 (m, 5H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 18.1 (**C₃**), 22.6 (**C₆**), 48.9 (**CH₂-Ph**), 117.8 (q, *J* = 33 Hz, **C₄**), 123.6 (q, *J* = 269 Hz, **CF₃**), 126.7 (**C_{ar}**), 127.6 (**C_{ar}**), 128.3 (**C_{ar}**), 128.8 (**C_{ar}**), 150.3 (q, *J* = 6 Hz, **C₂**), 169 (**C₅**)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -56.7 (d, *J* = 7.8 Hz)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₅F₃NO [**M+H**]⁺: 258.110025, found: 258.110224.

(E)-2-(N-benzylacetamido)-4,4,4-trifluorobut-2-enoate (16):**MW: 301.27 g.mol⁻¹**

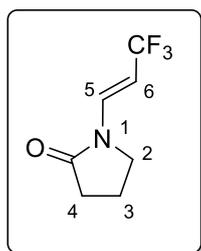
Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 7/3) give the product **16** as a colorless oil (44%, E/Z 99:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.18 (s, 3H, **H₆**), 3.86 (s, 3H, **OMe**), 4.83 (s, 2H, **CH₂-Ph**), 5.43 (q, 1H, *J* = 7.6 Hz, **H₄**), 7.21-7.27 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.32-7.43 (m, 3H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.4 (**C₆**), 53 (**CH₂-Ph**), 53.3 (**C₃**), 126 (**C₄**), 128.1 (**CF₃**), 129.2 (**C_{ar}**), 131.6 (**C_{ar}**), 133.1 (**C_{ar}**), 135.1 (**C_{ar}**), 141.7 (**C₂**), 163.1 (C-CO=O), 168.5 (N-C=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -61.6 (d, *J* = 7.6 Hz)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₆F₃NO₃ [M+H]⁺: 302.099854, found: 302.100095.

1-[(E)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl]pyrrolidin-2-one (17**):****MW: 179.14 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 6/4) give the product **17** as a colorless oil (75%, E/Z 99:1).

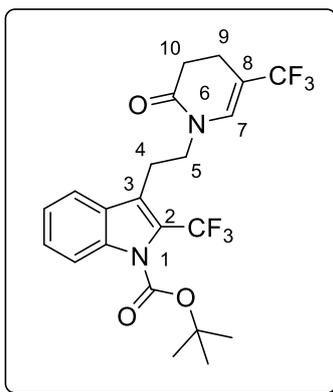
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.9 (qt, 2H, *J* = 7.6 Hz, **H₃**), 2.55 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, **H₄**), 3.54 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, **H₂**), 5 (dq, 1H, *J*₁ = 6.3 Hz, *J*₂ = 14.5 Hz, **H₆**), 7.60 (dq, 1H, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 14.4 Hz, **H₅**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 17.4 (**C₃**), 30.8 (**C₄**), 44.8 (**C₂**), 98.4 (q, *J* = 32 Hz, **C₆**), 124.2 (q, *J* = 271 Hz, **CF₃**), 131 (q, *J* = 7 Hz, **C₅**), 174.2 (N-C=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -60.4 (dd, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 6.3 Hz)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₇H₉F₃NO [M+H]⁺: 180.063075, found: 180.063110.

3-(2-[6-oxo-3-(trifluoromethyl)cyclohex-2-en-1-yl]ethyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-indole-1-carboxylate (20):



MW: 476.42 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 8/2) give the product **20** as a colorless solid (50%).

mp = 85-87°C.

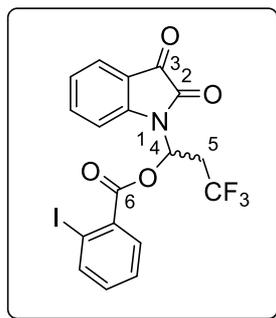
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.65 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.18 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz, H₉), 2.52 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz, H₁₀), 3.22-3.25 (m, 2H, H₄), 3.78 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H₅), 6.32 (s, 1H, H₇), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{ar}), 7.45 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_{ar}), 7.70 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 8.19 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 18.2 ((CH₃)₃), 23.7 (C₉), 27.7 (C₁₀), 30.2 (C₄), 47.7 (C₅), 68.2 (C₃), 85.5 (C-(CH₃)₃), 106.7 (q, *J* = 33 Hz, C₈), 115.7 (C_{ar}), 119.9 (C_{ar}), 123 (C₂), 123.4 (C_{ar}), 123.8 (q, *J* = 270 Hz, CF₃), 127.6 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 130.9 (C_{ar}), 132.4 (q, *J* = 7 Hz, C₁), 136.9 (C_{ar}), 148.7 (N-CO=O), 168.6 (N-C=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -54.6, -66.7

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₂H₂₃F₆N₂O₃ [M+H]⁺: 477.160738, found: 477.160463.

1-(2,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-3,3,3-trifluoropropyl 2-iodobenzoate (21):



MW: 489.19 g.mol⁻¹

Following the general procedure **A** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 9/1) give the product **21** as a yellow oil (42%).

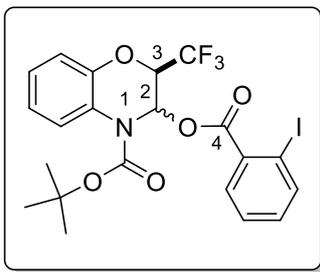
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.27-3.44 (m, 2H, **H**₅), 7.07 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, **H**₄), 7.19-7.26 (m, 2H, **H**_{ar}), 7.37-7.46 (m, 2H, **H**_{ar}), 7.65-7.73 (m, 2H, **H**_{ar}), 7.83-7.87 (m, 1H, **H**_{ar}), 7.99-8.01 (m, 1H, **H**_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 35.8 (q, $J = 29$ Hz, **C**₅), 71.3 (q, $J = 4$ Hz, **C**₄), 94.5 (**C**_{ar}), 111.6 (**C**_{ar}), 117.8 (**C**_{ar}), 124.4 (q, $J = 279$ Hz, **CF**₃), 124.7 (**C**_{ar}), 126 (**C**_{ar}), 128.2 (**C**_{ar}), 131.6 (**C**_{ar}), 132.6 (**C**_{ar}), 133.7 (**C**_{ar}), 138.8 (**C**_{ar}), 141.8 (**C**_{ar}), 148.5 (**C**_{ar}), 157.6 (**C**₂ or **C**₆), 164.2 (**C**₂ or **C**₆), 181.2 (**C**₃)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -64.2 (t, $J = 9.6$ Hz)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₈H₁₂F₃INO₄ [M+H]⁺: 489.975767, found: 489.975283.

3-(2-iodobenzoyloxy)-2-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-4 carboxylate (22):



MW: 549.28 g.mol⁻¹

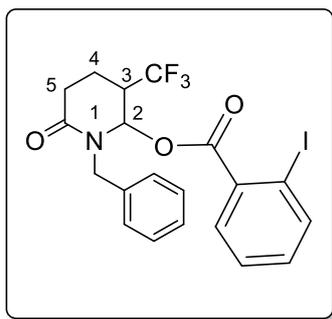
Following the general procedure **A** purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 8/2) give the product **22** as a brown pale gum as a mixture of diastereoisomers (70% cis/trans 3/7).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.57-1.58 (m, 9H, **OtBu**_{trans}), 1.61-1.62 (m, 9H, **OtBu**_{cis}), 4.65 (q, 1H, *J* = 5.6 Hz, **H**_{3cis}), 4.99 (q, 1H, *J* = 6.5 Hz, **H**_{3trans}), 6.97-7.13 (m, 8H, **4H**_{ar/cis}, **4H**_{ar/trans}), 7.28-7.33 (m, 2H, **H**_{2cis}, **H**_{2trans}), 7.55-7.63 (m, 3H, **H**_{artrans}, **H**_{cis}), 7.67-7.68 (m, 1H, **H**_{arcis}), 7.81-7.83 (m, 1H, **H**_{artrans}), 7.92-7.95 (m, 2H, **H**_{artrans}, **H**_{arcis}), 8.03-8.05 (m, **H**_{arcis})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.1 (**C**_{trans}), 28.2 (**C**_{cis}), 70.3 (**C**_{cis}), 71.5 (**C**_{trans}), 73.4 (q, *J* = 32 Hz, **C**_{trans}), 73.5 (q, *J* = 34 Hz, **C**_{cis}), 83.8 (**C**_{trans}), 84.1 (**C**_{cis}), 94.1 (**C**_{trans}), 94.3 (**C**_{cis}), 116.7 (**C**_{trans}), 117 (**C**_{cis}), 121.8 (q, *J* = 280 Hz, **C**_{cis}), 121.9 (**C**_{trans}), 122.4 (**C**_{cis}), 122.5 (q, *J* = 281 Hz, **C**_{trans}), 122.9 (**C**_{trans}), 123 (**C**_{cis}), 123.3 (**C**_{cis}), 123.8 (**C**_{trans}), 125.1 (**C**_{cis}), 125.3 (**C**_{trans}), 128 (**C**_{trans}/ **C**_{cis}), 131.5 (**C**_{cis}), 131.7 (**C**_{trans}), 133.2 (**C**_{cis}), 133.3 (**C**_{trans}), 133.4 (**C**_{cis}), 133.5 (**C**_{trans}), 141.6 (**C**_{cis}), 141.6 (**C**_{trans}), 143.6 (**C**_{cis}), 143.8 (**C**_{trans}), 150.3 (**C**_{cis}), 150.4 (**C**_{trans}), 163.6 (**C**_{cis}), 164.4 (**C**_{trans})

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -75.2 (d, *J* = 6.9 Hz, **CF**_{3cis}), -76.1 (d, *J* = 6.8 Hz, **CF**_{3trans})

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₂₀F₃INO₆ [M+H]⁺: 566.028376, found: 566.028152.

1-benzyl-6-oxo-3-(trifluoromethyl)piperidin-2-yl 2-iodobenzoate (cis) (24):**MW: 503.26 g.mol⁻¹**

Following the general procedure A. After 2 hours the reaction was quenched and the crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 8/2) to afford the corresponding diastereoisomers cis 24a and trans 24b as brown solids (55%, 45/55 cis/trans)

Minor (cis)

mp = 128-130°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.04-2.12 (m, 1H, **H₄**), 2.36-2.47 (m, 1H, **H₄**), 2.69-2.76 (m, 2H, **H₅**), 2.88-2.98 (m, 1H, **H₃**), 4.40 (d, 1H, *J* = 15 Hz, **CH₂-Ph**), 5.04 (d, 1H, *J* = 15 Hz, **CH₂-Ph**), 6.55-6.56 (m, 1H, **H₂**), 7.15-7.20 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.21-7.33 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.34-7.38 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.46-7.49 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.97-8.00 (m, 1H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 17.1 (**C₄**), 28.9 (**C₅**), 42.3 (q, *J* = 28 Hz, **C₃**), 48.8, 79.5 (q, *J* = 3 Hz, **C₂**), 93.9 (**C_{ar}**), 125.4 (q, *J* = 279 Hz, **CF₃**), 127.8 (**C_{ar}**), 128 (**C_{ar}**), 128.7 (**C_{ar}**), 128.7 (**C_{ar}**), 131.1 (**C_{ar}**), 133.3 (**C_{ar}**), 133.8 (**C_{ar}**), 136 (**C_{ar}**), 141.4 (**C_{ar}**), 165 (C-CO=O), 170.5 (N-C=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -67.7 (d, *J* = 9.4 Hz)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₁₈F₃INO₃ [M+H]⁺: 504.027803, found: 504.027816.

Major (trans)

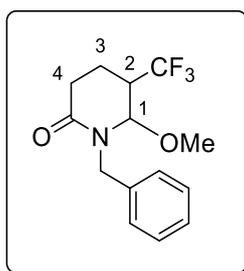
mp = 136-138°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.08-2.15 (m, 1H, **H₄**), 2.39-2.50 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.60-2.78 (m, 2H, **H₅, H₃**), 2.84-2.90 (m, 1H, **H_{5'}**), 4.14 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, **CH₂-Ph**), 5.31 (d, 1H, *J* = 15 Hz, **CH₂-Ph**), 6.70-6.71 (m, 1H, **H₂**), 7.17-7.21 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.25-7.43 (m, 6H, **H_{ar}**), 7.64-7.67 (m, 1H, **H_{ar}**), 8.00-8.02 (m, 1H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 16.3 (**C₄**), 30.4 (**C₅**), 43 (q, *J* = 28 Hz, **C₃**), 48.2 (**CH₂-Ph**), 76.8 (q, *J* = 4 Hz, **C₂**), 94.3 (**C_{ar}**), 124.8 (q, *J* = 280 Hz, **CF₃**), 127.9 (**C_{ar}**), 128 (**C_{ar}**), 128.6 (**C_{ar}**), 128.8 (**C_{ar}**), 130.9 (**C_{ar}**), 133.2 (**C_{ar}**), 133.9 (**C_{ar}**), 136.5 (**C_{ar}**), 141.5 (**C_{ar}**), 165.1 (**C-CO=O**), 169.3 (**N-C=O**)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -70.3 (d, *J* = 7.9 Hz)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₁₈F₃INO₃ [M+H]⁺: 504.027803, found: 504.028153.

1-benzyl-6-methoxy-5-(trifluoromethyl)piperidin-2-one (cis) (25):**MW: 287.28 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **A** with methanol as solvent and purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate: 8/2) give the two diastereoisomers *cis* **25a** and *trans* **25b** (59%, *cis/trans* 4/6).

Minor (*cis*)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.83-1.96 (m, 1H, **H₃**), 2.17-2.31 (m, 1H, **H₃**), 2.53-2.60 (m, 2H, **H₄**), 2.64-2.77 (m, 1H, **H₂**), 3.25 (s, 3H, **OMe**), 4.17 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, **CH₂-Ph**), 4.59-4.60 (m, 1H, **H₁**), 5.21 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, **CH₂-Ph**), 7.24-7.36 (m, 5H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 17.1 (**C₃**), 28.9 (**C₄**), 41.6 (q, *J* = 26 Hz, **C₂**), 48.3 (**CH₂-Ph**), 55.6 (**OMe**), 85.2 (**C₁**), 126 (q, *J* = 280 Hz, **CF₃**), 127.7 (**C_{ar}**), 128.5 (**C_{ar}**), 128.6 (**C_{ar}**), 136.3 (**C_{ar}**), 171 (N-C=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -69.6 (d, *J* = 9.8 Hz)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₄H₁₇F₃NO₂ [M+H]⁺: 288.120590, found: 288.120348.

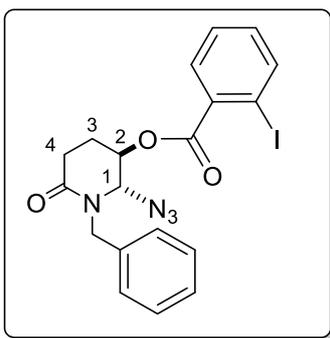
Major (trans)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.83-1.90 (m, 1H, **H₃**), 2.18-2.27 (m, 1H, **H_{3'}**), 2.34-2.39 (m, 1H, **H₄**), 2.44-2.53 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.66-2.73 (m, 1H, **H₂**), 3.36 (s, 3H, **OMe**), 4.05 (d, 1H, *J* = 16 Hz, **CH₂-Ph**), 4.60-4.61 (m, 1H, **H₁**), 5.27 (d, 1H, *J* = 16 Hz, **CH₂-Ph**), 7.16-7.27 (m, 5H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 15.5 (**C₃**), 30.1 (**C₄**), 43.9 (q, *J* = 27 Hz, **C₂**), 49.4 (**CH₂-Ph**), 58.9 (**OMe**), 85.7 (**C₁**), 125.4 (q, *J* = 280 Hz, **CF₃**), 127.8 (**C_{ar}**), 127.9 (**C_{ar}**), 128.9 (**C_{ar}**), 136.6 (**C_{ar}**), 170.2 (N-C=O)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -69.2 (d, *J* = 7.9 Hz)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₇F₃NO₂ [M+H]⁺: 288.120590, found: 288.120561.

2-azido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 2-iodobenzoate (trans) (27):

MW: 476.27 g.mol⁻¹

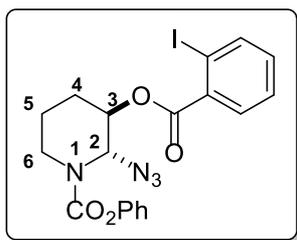
General procedure B:

In a flame-dried, argon-filled tube were successively placed the starting enamide (0.27 mmol, 1.0 equiv), FeCl₂ (3.4 mg, 0.027 mmol, 0.10 equiv), freshly distilled dichloromethane (2 mL) and the N₃-derivated Togni II reagent **2** (94mg, 0.32 mmol, 1.2eq). The tube was sealed, placed at room temperature and stirred overnight. After the completion of the reaction, the mixture was allowed to cool at room temperature, dichloromethane and water were added and the aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane. The organic layers were gathered, dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated at room temperature. The residue was then purified by flash chromatography using petroleum ether/ethyl acetate (8/2) to afford the corresponding disubstitued product **27** as a white solid (66%, E/Z 99:1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.13-2.17 (m, 1H, **H₃**), 2.27-2.32 (m, 1H, **H_{3'}**), 2.53-2.65 (m, 2H, **H₄**), 4.29 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, **CH₂-Ph**), 5.04 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, **CH₂-Ph**), 5.29-5.31 (m, 1H, **H₂**), 5.35-5.36 (m, 1H, **H₁**), 7.15-7.23 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.24-7.27 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.31-7.35 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.51-7.55 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.60-7.63 (m, 1H, **H_{ar}**), 8.04-8.07 (m, 1H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 22.1 (**C₃**), 27.3 (**C₄**), 48.3 (**CH₂-Ph**), 69.4 (**C₂**), 74.4 (**C₁**), 95.2 (**C_{ar}**), 127.6 (**C_{ar}**), 128 (**C_{ar}**), 128.6 (**C_{ar}**), 128.7 (**C_{ar}**), 128.8 (**C_{ar}**), 131.5 (**C_{ar}**), 134 (**C_{ar}**), 137.4 (**C_{ar}**), 141.5 (**C_{ar}**), 165.2 (C-CO=O), 168.7 (N-C=O)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₁₈N₄O₃ [M+H]⁺: 477.041815, found: 477.04214

phenyl-2-azido-3-((2-iodobenzoyl)oxy)piperidine-1-carboxylate (*trans*) (28):**MW: 492.27 g.mol⁻¹**

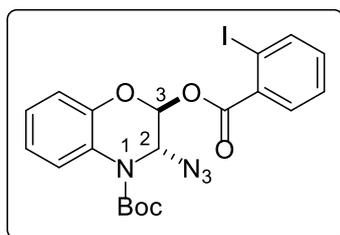
Following the general procedure **B** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 8/2) to afford the product **28** as a colorless oil (42%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.62-1.68 (m, 1H, **H₅**), 1.87-2.12 (m, 3H, **H_{5'}**, **H₄**), 3.11-3.32 (m, 1H, **H₆**), 4.09-4.25 (m, 1H, **H₆**), 5.13-5.18 (m, 1H, **H₃**), 6.06-6.35 (m, 1H, **H₂**), 7.01-7.26 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.31-7.45 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.80 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, **H_{ar}**), 8.01 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 19.1 (**C₅**), 22.9 (**C₄**), 39.4 (**C₆**), 69.3 (**C₃**), 70 (**C₂**), 93.9 (**C_{ar}**), 121.5 (**C_{ar}**), 125.8 (**C_{ar}**), 128.1 (**C_{ar}**), 129.4 (**C_{ar}**), 129.5 (**C_{ar}**), 131.3 (**C_{ar}**), 133.1 (**C_{ar}**), 133.2 (**C_{ar}**), 141.6 (**C_{ar}**), 150.7 (N-CO=O), 165.6 (C-CO=O)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₉H₁₈IN₄O₄ [M+H]⁺: 493.036729 found: 493.037863

tert-butyl-3-azido-2-((2-iodobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-4H-benzo[b][1,4]oxazine-4-carboxylate (trans) (33**):**



MW: 522.29 g.mol⁻¹

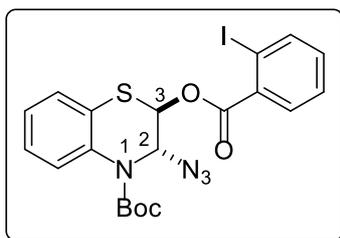
Following the general procedure **B** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 6/4) give the product **33** as a colorless oil (40%, E/Z 99:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (s, 9H, **OtBu**), 5.92 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, **H₂**), 7-7.14 (m, 5H, **H₃**, **H_{ar}**), 7.30-7.34 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.62-7.66 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.93-8.03 (m, 2H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.1 (3x**CH₃**), 74.5 (**C₃**), 83.6 (**C₂**), 83.7 (**C-(CH₃)₃**), 94.22 (**C_{ar}**), 117.5 (**C_{ar}**), 122.4 (**C_{ar}**), 122.7 (**C_{ar}**), 123.6 (**C_{ar}**), 124.9 (**C_{ar}**), 128 (**C_{ar}**), 131.6 (**C_{ar}**), 141.6 (**C_{ar}**), 141.7 (**C_{ar}**), 151.18 (**N-CO=O**), 164.6 (**C-CO=O**)

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) (34**):**



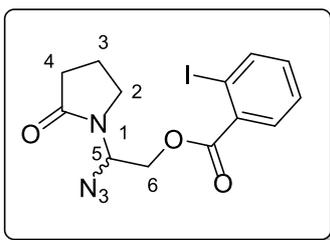
MW: 538.36 g.mol⁻¹

Following the general procedure **B** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 6/4) give the product **34** as a pale yellow gum (23%, E/Z 99:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (s, 9H, **OtBu**), 6.36 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, **H₂**), 6.60 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, **H₃**), 7.08-7.17 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.29-7.35 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.52-7.55 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.79-7.81 (m, 1H, **H_{ar}**), 8-8.02 (m, 1H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.1 (3x**CH₃**), 65.7 (**C₃**), 74.6 (**C₂**), 83.3 (**C-(CH₃)₃**), 94.9 (**C_{ar}**), 122.3 (**C_{ar}**), 125 (**C_{ar}**), 125.5 (**C_{ar}**), 125.8 (**C_{ar}**), 127.3 (**C_{ar}**), 127.9 (**C_{ar}**), 131 (**C_{ar}**), 131.9 (**C_{ar}**), 132.5 (**C_{ar}**), 133.5 (**C_{ar}**), 141.8 (**C_{ar}**), 152.7 (**N-CO=O**), 164.2 (**C-CO=O**)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₁₉N₄NaO₄S [M+Na]⁺: 561.006395 found: 561.005994

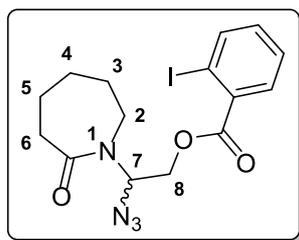
2-azido-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl 2-iodobenzoate (35):**MW: 400.18 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **B** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 8/2) give the product 35 as a white solid (56%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.06-2.16 (m, 2H, **H₃**), 2.45-2.53 (m, 2H, **H₄**), 3.46-3.61 (m, 2H, **H₂**), 4.3-4.47 (m, 2H, **H₆**), 6.08 (t, 1H, $J = 6.7$ Hz, **H₅**), 7.15-7.20 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.40-7.44 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.77-7.82 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.96-8.04 (m, 1H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 18.2 (**C₃**), 30.8 (**C₄**), 42.4 (**C₂**), 62.6 (**C₆**), 66.9 (**C₅**), 94.4 (**C_{ar}**), 128.1 (**C_{ar}**), 131.2 (**C_{ar}**), 133.2 (**C_{ar}**), 133.9 (**C_{ar}**), 141.5 (**C_{ar}**), 165.5 (C-CO=O), 168.8 (N-C=O)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₃H₁₄IN₄O₃ [M+H]⁺: 401.010515, found: 401.010533

2-azido-2-(2-oxoazepan-1-yl)-ethyl 2-iodobenzoate (36**):**

MW: 428.23 g.mol⁻¹

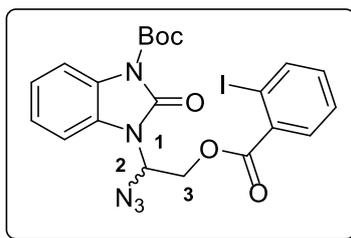
Following the general procedure **B** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 6/4) give the product **36** as a white solid (68%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.68-1.80 (m, 6H, **H**₃, **H**₄, **H**₅), 2.54-2.66 (m, 2H, **H**₆), 3.35-3.44 (m, 2H, **H**₂), 4.28-4.39 (m, 2H, **H**₈), 6.56 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, **H**₇), 7.17 (dt, 1H, $J_1 = 7.3$ Hz, $J^2 = 1.3$ Hz, **H**_{ar}), 7.42 (dt, 1H, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, **H**_{ar}), 7.80 (dd, 1H, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, **H**_{ar}), 8.01 (dd, 1H, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, **H**_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 23.5 (**C**₃, **C**₄ or **C**₅), 29.3 (**C**₃, **C**₄ or **C**₅), 29.8 (**C**₃, **C**₄ or **C**₅), 37.3 (**C**₆), 43.5 (**C**₂), 63.1 (**C**₈), 67.9 (**C**₇), 94.4 (**C**_{ar}), 128.1 (**C**_{ar}), 131.3 (**C**_{ar}), 133.1 (**C**_{ar}), 133.8 (**C**_{ar}), 141.6 (**C**_{ar}), 165.5 (C-CO=O), 176.9 (N-C=O)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₅H₁₈N₄O₃ [M+H]⁺: 429.041815 found: 429.041619

tert-butyl 3-(1-azido-2-((2-iodobenzoyl)oxy)ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate (37**):**



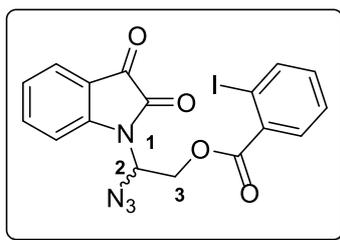
MW: 549.33 g.mol⁻¹

Following the general procedure **B** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 7/3) give the product **37** as a colorless gum (14%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.68 (s, 9H, **OtBu**), 4.13-4.30 (m, 2H, **H₃**), 7.04 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz, **H₂**), 7.15-7.25 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.36-7.43 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.85-7.88 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.99-8.01 (m, 1, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.1 (3x**CH₃**), 50.5 (**C₃**), 75.8 (**C₂**), 85.3 (**C-(CH₃)₃**), 94.6 (**C_{ar}**), 109.3 (**C_{ar}**), 114.8 (**C_{ar}**), 123.2 (**C_{ar}**), 124.2 (**C_{ar}**), 126.4 (**C_{ar}**), 127.1 (**C_{ar}**), 128.1 (**C_{ar}**), 131.7 (**C_{ar}**), 132.9 (**C_{ar}**), 133.5 (**C_{ar}**), 141.7 (**C_{ar}**), 148.5 (**OtBu-C=O**), 149.8 (**N-C=O**), 164.2 (**C-CO=O**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₀IN₅O₅ [**M+H**]⁺: 550.058193 found: 550.058812

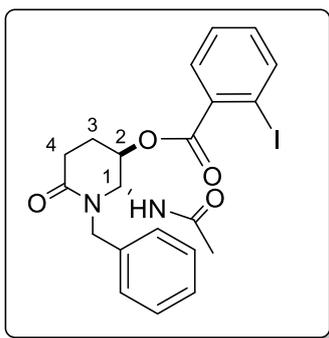
2-azido-2-(2,3-dioxindolin-1-yl)ethyl 2-iodobenzoate (38):**MW: 462.20 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **B** and purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 7/3) give the product 38 as a pale white solid (22%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.15-4.27 (m, 2H, **H**₃), 6.85 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz, **H**₂), 7.16-7.24 (m, 2H, **H**_{ar}), 7.37-7.45 (m, 2H, **H**_{ar}), 7.64-7.71 (m, 2H, **H**_{ar}), 7.84-7.87 (m, 1H, **H**_{ar}), 8-8.02 (m, 1H, **H**_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 50.2 (**C**₃), 75.2 (**C**₂), 94.5 (**C**_{ar}), 112 (**C**_{ar}), 117.9 (**C**_{ar}), 124.6 (**C**_{ar}), 126 (**C**_{ar}), 128.2 (**C**_{ar}), 131.6 (**C**_{ar}), 132.8 (**C**_{ar}), 133.7 (**C**_{ar}), 138.7 (**C**_{ar}), 141.8 (**C**_{ar}), 148.8 (**C**_{ar}), 157.8 (N-C=O), 164.4 (C-CO=O), 181.3 (C-C=O-C)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₁₁N₄O₄ [M+H]⁺: 462, 198115 found: 462.198251

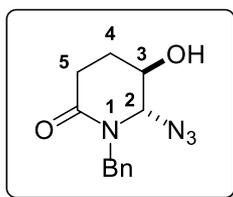
2-acetamido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl 2-iodobenzoate (*trans*) (40**):****MW: 492.31 g.mol⁻¹**

To a solution of **27** (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (2 mL), acetic anhydride (340 μ L, 0.32 mmol, 1.5 equiv) and Raney nickel (67 mg) was added and the mixture was stirred overnight at room temperature under H₂ atmosphere (with one balloon of H₂). Upon completion of the reaction, mixture was quenched with water, aqueous phase was extracted with ethyl acetate, washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (1/1) as eluent to give the product **40** as a colorless oil (90 mg, 87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.98 (s, 3H, CH₃-CO), 2.25-2.34 (m, 2H, H₃), 2.42-2.22 (m, 1H, H₄), 2.66-2.77 (m, 1H, H_{4'}), 4.05 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz, CH₂-Ph), 5.14-5.26 (m, 2H, CH₂-Ph, H₂), 5.62 (dd, 1H, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz, H₁), 6.80-6.82 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, NH), 7.15 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{ar}), 7.23-7.26 (m, 3H, H_{ar}), 7.30-7.35 (m, 3H, H_{ar}), 7.40 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{ar}), 7.97 (d, 1H, $J_2 = 8.3$ Hz, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.1 (C₃), 23.1 (CH₃-CO), 27.6 (C₄), 47.5 (CH₂-Ph), 63.6 (C₁), 69.5 (C₂), 94.2 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 131.1 (C_{ar}), 133.8 (C_{ar}), 136.6 (C_{ar}), 141.5 (C_{ar}), 168.2 (C-CO=O), 168.7 (N-C=O), 170 (N-C=O)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₂₂N₂O₄ [M+H]⁺: 492.889456, found: 492.899751

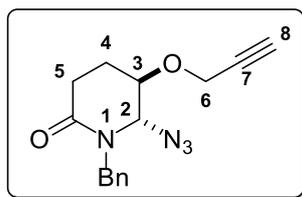
6-azido-1-benzyl-5-hydroxypiperidin-2-one (trans) (42):**MW: 246.26 g.mol⁻¹**

To a solution of 27 (200 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (6 mL), K₂CO₃ (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, mixture was quenched with water, aqueous phase was extracted with ethyl acetate, washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (8/2 to 6/4) as eluent. The product 42 was obtained as colorless oil (70 mg, 68%) and iodobenzoic acid was also obtained as pale yellow solid (80mg, 73%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.83-1.90 (m, 1H, **H₄**), 2.04-2.12 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.35-2.42 (m, 1H, **H₅**), 2.63-2.72 (m, 1H, **H_{5'}**), 3.23-3.27 (m, 1H, **OH**), 3.99-4.01 (m, 1H, **H₃**), 4.06 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, **CH₂-Ph**), 4.60 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, **H₂**), 5.32 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, **CH₂-Ph**), 7.24-7.34 (m, 5H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 23.7 (**C₄**), 27.1 (**C₅**), 47.8 (**CH₂-Ph**), 66.7 (**C₃**), 76.7 (**C₂**), 127.7 (**C_{ar}**), 128.1 (**C_{ar}**), 128.8 (**C_{ar}**), 135.8 (**C_{ar}**), 170 (**N-C=O**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₅N₄O₂ [M+H]⁺: 247.118952 found: 247.118949

6-azido-1-benzyl-5-(prop-2-yn-1-yloxy)piperidin-2-one (trans) (43):

MW: 284.32 g.mol⁻¹

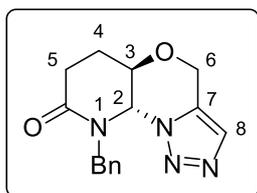
A solution of 42 (30 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL) was slowly added to a cooled (0°C) solution of NaH (60% in mineral oil, 7.3 mg, 0.18 mmol, 1.5 equiv) in THF (2 ml) and the reaction was stirred at 0°C. After 30 minutes, propargyl bromide (12 µl, 0.16 mmol, 1.3 equiv) was slowly added, stirred at 0°C for 30 minutes then warm to room temperature and stirred overnight. Upon completion of the reaction, mixture was quenched with water, aqueous phase was extracted with ethyl acetate, washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (1/1) as eluent. The product 43 was obtained as colorless oil (19 mg, 55%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.99-2.06 (m, 1H, **H₄**), 2.09-2.18 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.40 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, **H₈**), 2.45-2.52 (m, 1H, **H₅**), 2.64-2.73 (m, 1H, **H_{5'}**), 3.93-3.95 (m, 1H, **H₃**), 4-4.13 (m, 3H, **CH₂-Ph, H₆**), 4.77-4.78 (m, 1H, **H₂**), 5.46 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, **CH₂-Ph**), 7.27-7.42 (m, 5H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.3 (**C₄**), 27.2 (**C₅**), 47.7 (**CH₂-Ph**), 56.2 (**C₆**), 72.7 (**C₃**), 73.8 (**C₂**), 75.5 (**C₈**), 78.6 (**C₇**), 127.7 (**C_{ar}**), 128.2 (**C_{ar}**), 128.8 (**C_{ar}**), 135.9 (**C_{ar}**), 169.4 (N-C=O)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₅H₁₇N₄O₂ [M+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) (44**):**



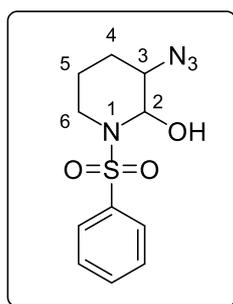
MW: 284.32 g.mol⁻¹

Product **43** (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 **44** as pale yellow oil (19 mg, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.88-1.99 (m, 1H, **H₄**), 2.21-2.28 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.66-2.75 (m, 1H, **H₅**), 2.83-2.90 (m, 1H, **H_{5'}**), 3.79-3.85 (m, 1H, **H₃**), 4.87 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz, **H₆**), 5.03 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz, **H_{6'}**), 5.30 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, **H₂**), 5.53 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz, **CH₂-Ph**), 5.74 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz, **CH₂-Ph**), 7.23-7.30 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.50 (s, 1H, **H₈**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 23.4 (**C₄**), 31.2 (**C₅**), 47.6 (**CH₂-Ph**), 63 (**C₆**), 71.5 (**C₂**), 76.4 (**C₃**), 127.7 (**C_{ar}**), 128.15 (**C₈**), 128.6 (**C_{ar}**), 128.7 (**C_{ar}**), 131.9 (**C₇**), 126.5 (**C_{ar}**), 170.1 (**N-C=O**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₇N₄O₂ [M+H]⁺: 285.134602 found: 285.134671

3-azido-1-(phenylsulfonyl)piperidin-2-ol (45):

MW: 282.31 g.mol⁻¹

General procedure C :

Under argon atmosphere at -35°C , 1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (60 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) was dissolved in acetonitrile then $\text{FeCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (79 mg, 0.30 mmol, 1.1 equiv), NaN_3 (19mg, 0.30 mmol, 1.1 equiv) and H_2O_2 33% (31 μl , 0.30 mmol, 1.1 equiv) was successively added to the reaction. Then the dry ice bath is remove and the mixture was stirred 2 hours until it reached 0°C . After completion of the reaction, water was added to quench the reaction. The organic phase was separated and aqueous phase extracted with ethyl acetate. Organics phases were washed with brine, dried with MgSO_4 and evaporated. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (8/2 to 6/4) as eluent and the two isomers *cis* and *trans* 45 were isolated as white oily solid (49 mg, 71%) with a *cis/trans* ratio (40:60).

Major (*trans*)

IR (pur) : ν (cm^{-1}): 3487 (OH), 2956 (CH), 2110 (N_3), 1446 (C=C), 1159 (C-O)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.75 (m, 1H, H_5), 1.83-1.90 (m, 3H, H_4 , H_5), 2.57 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, OH), 2.97 (td, 1H, $J_1 = 11.1$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, H_6), 3.31 (m, 1H, H_3), 3.53 (m, 1H, H_6), 5.61 (t, 1H, $J = 3.0$ Hz, H_2), 7.50-7.54 (m, 2H, H_{ar}), 7.60 (m, 1H, H_{ar}), 7.88 (m 2H, H_{ar})

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22.4 (C_4), 23.9 (C_5), 39.3 (C_6), 60.4 (C_3), 77.7 (C_2), 127.6 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 133.2 (C_{ar}), 139.5 (C_{ar})

SM (IS) : $m/z = 305.0$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

Minor (*cis*)

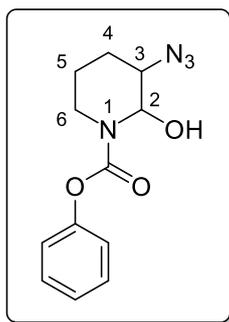
IR (pur) : ν (cm⁻¹): 3480 (OH), 2934 (CH), 2100 (N₃), 1446 (C=C), 1159 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.51-1.58 (m, 1H, **H₅**), 1.65-1.87 (m, 2H, **H₄**, **H_{5'}**), 1.94-2.04 (m, 1H, **H_{4b}**), 2.99 (d, 1H, , $J = 3.7$ Hz, **OH**), 3.20-3.31 (td, 1H, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz **H₆**), 3.50 (m, 1H, **H_{6'}**), 3.78 (q, 1H, $J = 2.8$ Hz, **H₃**), 5.37 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz, **H₂**), 7.49-7.58 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.88-7.93 (m, 2H, **H_{ar}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 19.2 (**C₄**), 21.9 (**C₅**), 39.4 (**C₆**), 58.4 (**C₃**), 77.3 (**C₂**), 127.3 (**C_{ar}**), 129.1 (**C_{ar}**), 133.0 (**C_{ar}**), 139.6 (**C_{ar}**).

SM (IS) : $m/z = 305.0$ [M+Na]⁺.

phenyl 3-azido-2-hydroxypiperidine-1-carboxylate (**46**):



MW: 262.27 g.mol⁻¹

Following the general procedure **C**, the resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (7/3) as eluent and the two isomers **46** were isolated as pale yellow oils (50 mg, 32%) with a *cis/trans* ratio (40:60).

Major (*trans*)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.55-1.65 (m, 1H, **H₅**), 1.81-1.98 (m, 2H, **H₄**, **H_{5'}**), 2.03-2.15 (m, 1H, **H_{4'}**), 3.21-3.42 (m, 1H, **H₆**), 3.82-3.86 (m, 1H, **H₃**), 4.01-4.12 (m, 1H, **H_{6'}**), 5.64-5.80 (m, 1H, **H₂**), 7.12-7.17 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.21-7.24 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.34-7.44 (m 2H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.1 (**C₄**), 23.9 (**C₅**), 37.6 (**C₆**), 59.2 (**C₃**), 76.6 (**C₂**), 121.7 (**C_{ar}**), 126 (**C_{ar}**), 128.3 (**C_{ar}**), 149.7 (**N-C=O**)

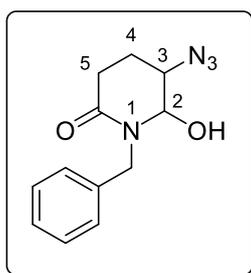
HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₂H₁₅N₄O₃ [M+H]⁺: 263.008224 found: 263.008113

Minor (*cis*)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.70-1.75 (m, 1H, **H₅**), 1.89-2 (m, 2H, **H₄**, **H_{5'}**), 2.02-2.13 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.75-3.03 (m, 1H, **OH**), 3.08-3.44 (m, 2H, **H₆**, **H₃**), 4.03 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, **H_{6'}**), 5.84-6.01 (m, 1H, **H₂**), 7.10-7.16 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.21-7.26 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.37-7.41 (m 2H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.5 (**C₄**), 23.7 (**C₅**), 38 (**C₆**), 59.5 (**C₃**), 76.4 (**C₂**), 121.6 (**C_{ar}**), 125.7 (**C_{ar}**), 129.4 (**C_{ar}**), 150.9 (**N-C=O**)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₂H₁₅N₄O₃ [M+H]⁺: 263.008224 found: 263.007753

5-azido-1-benzyl-6-hydroxypiperidin-2-one (47):

MW: 242.27 g.mol⁻¹

Following the general procedure **C**, the resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (7/3) as eluent and the two isomers **47** were isolated as colorless oils (40 mg, 42%) with a *cis/trans* ratio (50:50). Degradation of the products occurred during night in chloroform-d.

Major (trans)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.93-2.02 (m, 1H, **H₄**), 2.31-2.42 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.49-2.57 (m, 1H, **H₅**), 2.68-2.77 (m, 1H, **H_{5'}**), 3.21 (d, $J = 5.2$ Hz, **OH**), 3.57 (dt, 1H, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 11.6$ Hz, **H₃**), 4.28 (d, $J = 15.1$ Hz, **CH₂-Ph**), 4.85 (t, 1H, $J = 3.5$ Hz, **H₂**), 5.10 (d, $J = 15.1$ Hz, **CH₂-Ph**), 7.25-7.34 (m, 5H, **H_{ar}**)

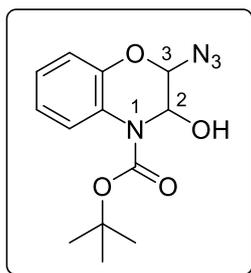
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.1 (**C₄**), 29.8 (**C₅**), 47.6 (**CH₂-Ph**), 58.6 (**C₃**), 79.3 (**C₂**), 127.7 (**C_{ar}**), 128.2 (**C_{ar}**), 128.8 (**C_{ar}**), 137 (**C_{ar}**), 169.1 (**N-C=O**)

SM (IS) : $m/z = 243.0$ [**M-H⁺**]⁺.

Minor (cis)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.79-1.93 (m, 1H, **H₄**), 2.25-2.66 (m, 3H, **H_{4'}**, **H₅**), , 3.75-3.91 (m, 2H, **H₃**, **OH**), 4.31 (d, $J = 15$ Hz, **CH₂-Ph**), 4.71-4.75 (m, 1H, **H₂**), 5.03 (d, $J = 15$ Hz, **CH₂-Ph**), 7.23-7.31 (m, 5H, **H_{ar}**)

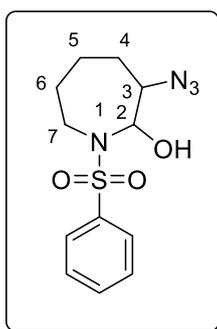
SM (IS) : $m/z = 243.0$ [**M-H⁺**]⁺.

tert-butyl 2-azido-3-hydroxy-2,3-dihydro-4H-benzo[b][1,4]oxazine-4-carboxylate (48):**MW: 292.29 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **C**, the resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (6/4) as eluent and mixture of the two isomers **48** were isolated as white oily solid (70 mg, 28%) with a *cis/trans* ratio (35:65).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.56-1.66 (m, 13.5H, (CH₃)_{3trans}, (CH₃)_{3cis}), 3.29-3.47 (m, 0.5H, OH_{cis}), 3.76-3.96 (m, 1H, OH_{trans}), 5.46 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H_{3trans}), 5.68 (d, 0.5H, *J* = 2.7 Hz, H_{2cis}), 5.76-5.81 (m, 0.5H, H_{3cis}), 5.46 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H_{2trans}), 6.94-7.12 (m, 4.5H, H_{artrans}, H_{arcis}), 7.77-7.80 (m, 0.5H, H_{arcis}), 7.92-7.96 (m, 1H, H_{artrans})

SM (IS) : m/z = 315.0 [M+Na]⁺

3-Azido-1-benzènesulfonyl-azépan-2-ol (49):**MW: 296.35 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **C**, the resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (7/3) as eluent and mixture of the two isomers **49** were isolated as colorless oils (39 mg, 62%) with a *cis/trans* ratio (15:85).

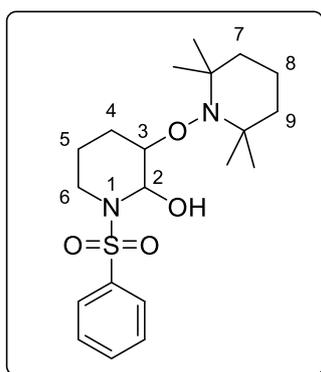
IR (pur) : ν (cm⁻¹): 3472 (OH), 2941 (CH), 2097 (N₃), 1699 (C=C) 1446 (C=C), 1151 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.47-1.81 (m, 6.90H, **H**_{4cis}, **H**_{4trans}, **H**_{5cis}, **H**_{5trans}, **H**_{6cis}, **H**_{6trans}), 2.99-3.21 (m, 2.3H, **H**_{7cis}, **H**_{7trans}, **OH**_{cis}, **OH**_{trans}), 3.39 (m, 0.15H, **H**_{7'cis}), 3.54 (m, 1H, **H**_{7'trans}), 3.67 (m, 0.15H, **H**_{3cis}), 3.79 (m, 1H, **H**_{3trans}), 5.33 (dd, 1H, $J_1 = 7.4$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, **H**_{2trans}), 5.69 (dd, 0.15H, $J_1 = 3.4$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, **H**_{2cis}), 7.52-7.64 (m, 3.45H, **H**_{ar}), 7.87-7.94 (m, 2.30H, **H**_{ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 26.4 (**C**_{4cis} or **C**_{5cis} or **C**_{6cis}), 26.8 (**C**_{4trans} ou **C**_{5trans} ou **C**_{6trans}), 27.7 (**C**_{4cis} or **C**_{5cis} or **C**_{6cis}), 28.7 (**C**_{4trans} ou **C**_{5trans} ou **C**_{6trans}), 29.8 (**C**_{4trans} ou **C**_{5trans} ou **C**_{6trans}), 30.4 (**C**_{4cis} or **C**_{5cis} or **C**_{6cis}), 42.4 (**C**_{7cis}), 43.1 (**C**_{7trans}), 64.9 (**C**_{3cis}), 68.4 (**C**_{3trans}), 84.4 (**C**_{2cis}, **C**_{2trans}), 127.3 (**C**_{arcis}), 128.0 (**C**_{artrans}), 129.2 (**C**_{arcis}), 129.5 (**C**_{artrans}), 133.0 (**C**_{arcis}), 133.2 (**C**_{artrans}), 140.6 (**C**_{arcis}, **C**_{major}).

SM (IS) : $m/z = 279.0$ [M-OH+H⁺]⁺.

1-(phenylsulfonyl)-3-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)piperidin-2-ol (51):



MW: 396.54 g.mol⁻¹

Following the general procedure **C** with TEMPO (77mg, 0.49 mmol, 1.1 equiv), the resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (6/4) as eluent and the two isomers **51** were isolated as white oily solids (130 mg, 73%) with a *cis/trans* ratio (30:70).

Major (*trans*)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0.87-1.25 (m, 12H, 4xCH₃), 1.41-1.58 (m, 7H, **H**₇, **H**₈, **H**₉, **H**₅), 1.74 (dt, 1H, *J*₁ = 2.8 Hz, *J*₂ = 13.9 Hz, **H**₄), 1.79-1.90 (m, 1H, **H**₅[′]), 2.03-2.11 (m, 1H, **H**₄[′]), 2.75 (d, *J* = 3.6 Hz, **OH**), 3.26 (dt, 1H, *J*₁ = 2.5 Hz, *J*₂ = 12 Hz, **H**₆), 3.49 (d, 1H, *J* = 12 Hz, **H**₆[′]), 3.96 (q, 1H, *J* = 2.8 Hz, **H**₃), 5.62 (t, 1H, *J* = 2.8 Hz, **H**₂), 7.48-7.61 (m, 3H, **H**_{ar}), 7.94-8 (m, 2H, **H**_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 17 (**C**₈), 19.5 (**C**₅), 20 (2xCH₃), 22.5 (**C**₄), 34.3 (2xCH₃), 40.1 (**C**₆), 40.4 (**C**₇, **C**₉), 78.4 (**C**₂), 78.5 (**C**₃), 127.4 (**C**_{ar}), 129 (**C**_{ar}), 132.6 (**C**_{ar}), 140.1 (**C**_{ar})

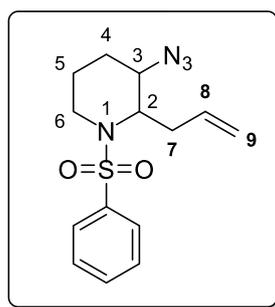
HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₃₃N₂O₄S [M+H]⁺: 397.215555 found: 397.215713

Minor (*cis*)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.03-1.29 (m, 12H, 4xCH₃), 1.45-1.58 (m, 6H, **H**₇, **H**₈, **H**₉), 1.74 (m, 2H, **H**₄, **H**₅), 1.73-1.79 (m, 1H, **H**₅[′]), 1.79-1.90 (m, 1H, **H**₅[′]), 1.99-2.07 (m, 1H, **H**₄[′]), 2.22 (d, *J* = 1.7 Hz, **OH**), 2.81 (dt, 1H, *J*₁ = 3.3 Hz, *J*₂ = 11.7 Hz, **H**₆), 3.43-3.52 (m, 1H, **H**₆[′]), 3.79-3.89 (m, 1H, **H**₃), 5.81-5.85 (m, 1H, **H**₂), 7.49-7.61 (m, 3H, **H**_{ar}), 7.90-95 (m, 2H, **H**_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 17 (**C**₈), 20.1 (2xCH₃), 23.5 (**C**₄), 23.9 (**C**₅), 34 (2xCH₃), 39.5 (**C**₆), 40.4 (**C**₇, **C**₉), 77 (**C**₂), 81.1 (**C**₃), 127.9 (**C**_{ar}), 128.7 (**C**_{ar}), 132.6 (**C**_{ar}), 139.5 (**C**_{ar})

SM (IS) : m/z = 419.0 [M-Na⁺]⁺.

2-allyl-3-azido-1-(phenylsulfonyl)piperidine (52):

MW: 306.38 g.mol⁻¹

General procedure D :

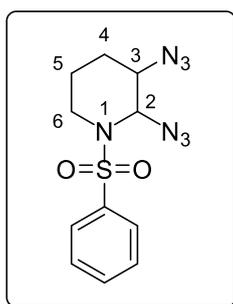
Under argon atmosphere, compound XXX (150 mg, 0.51 mmol, 1 equiv) was dissolved in dichloromethane (5 ml) then cooled at -78°C. BF₃.Et₂O (125 µl, 1.02 mmol, 2 equiv) was slowly added then allyltrimethylsilane (482 µl, 3.04 mmol, 6 equiv) was added and the mixture is stirred at -78°C for 2 hours. After completion of the reaction a saturated solution of NaHCO₃ and dichloromethane was added. The organic phase was separated and aqueous phase extracted with dichloromethane. Organics phases were washed with brine, dried with MgSO₄ and evaporated. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (9/1 to 7/3) as eluent. The product was obtained as a colorless oil (55 mg, 95%) as a mixture of diastereoisomers *cis* and *trans* 52 with a ratio (*cis*/*trans*) 80:20.

IR (pur) : ν (cm⁻¹): 2936 (CH), 2096 (N₃), 1445 (C=C), 1158 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25-1.86 (m, 4.88H, **H**_{4*trans*}, **H**_{4*cis*}, **H**_{5*trans*} et **H**_{5*cis*}), 2.20-2.47 (m, 2.44H, **H**_{7*trans*}, **H**_{7*cis*}), 2.87 (td, 0.22H, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, **H**_{6*trans*}), 3.01 (td, 1H, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, **H**_{6*cis*}), 3.53-3.78 (m, 2.44H, **H**_{3*trans*}, **H**_{3*cis*}, **H**_{6'*trans*}, **H**_{6'*cis*}), 4.11 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, **H**_{2*cis*}), 4.19 (t, 0.22H, $J = 9.0$ Hz, **H**_{2*trans*}), 4.90-5.12 (m, 2.44H, **H**_{9*trans*}, **H**_{9*cis*}), 5.55 (m, 0.22H, **H**_{8*trans*}), 5.78 (m, 1H, **H**_{8*cis*}), 7.47-7.60 (m, 3.66H, **H**_{ar*cis*}, **H**_{ar*trans*}), 7.82 (d, 0.44H, $J = 7.2$ Hz, **H**_{ar*trans*}), 7.90 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, **H**_{ar*cis*}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (**C**_{4*cis*}), 22.7 (1×CH₂, **C**_{5*cis*}), 24.4 (1×CH₂, **C**_{4*trans*}), 29.0 (1×CH₂, **C**_{5*trans*}), 34.5 (1×CH₂, **C**_{7*cis*}), 39.4 (1×CH₂, **C**_{7*trans*}), 40.2 (1×CH₂, **C**_{6*cis*}), 41.7 (1×CH₂, **C**_{6*trans*}), 55.6 (1×CH, **C**_{2*trans*}), 55.9 (1×CH, **C**_{2*cis*}), 57.2 (2×CH, **C**_{3*trans*} et **C**_{3*cis*}), 117.5 (1×CH₂, **C**_{9*trans*}), 118.6 (1×CH₂, **C**_{9*cis*}), 127.3 (2×CH, **C**_{ar*trans*}), 127.4 (2×CH, **C**_{ar*cis*}), 129.0 (2×CH, **C**_{ar*cis*}), 129.3 (2×CH, **C**_{ar*trans*}), 132.6 (1×CH, **C**_{ar*cis*}), 132.8 (1×CH, **C**_{ar*trans*}), 133.7 (1×CH, **C**_{8*cis*}), 134.2 (1×CH, **C**_{8*trans*}), 141.3 (**C**_{IV}, **C**_{ar*cis*}), 141.5 (**C**_{IV}, **C**_{ar*trans*}).

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₄H₁₉N₄O₂S [M+H]⁺: 307.122323 found: 307.122254

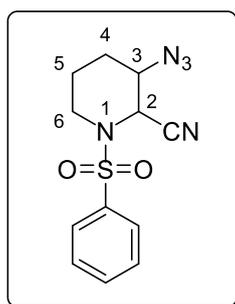
2,3-diazido-1-(phenylsulfonyl)piperidine (53):**MW: 307.33 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **D** with trimethylsilyl azide (564 μ l, 4.25 mmol, 6 equiv). The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (9/1) as eluent. The product was obtained as a white solid (217 mg, 99%) as a mixture of diastereoisomers 53 with a ratio (cis/trans) 80:20.

IR (pur) : ν (cm⁻¹): 2948 (CH), 2103 (N₃), 1470 (C=C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.49-1.94 (m, 5.60H, **H**_{4trans}, **H**_{4cis}, **H**_{5trans} et **H**_{5cis}), 2.51-2.84 (m, 1.40H, **H**_{6trans}, **H**_{6cis}), 3.55-3.88 (m, 2.80H, **H**_{3trans}, **H**_{3cis}, **H**_{6' trans}, **H**_{6' cis}), 4.93- 5(m, 1.40H, **H**_{2cis}, **H**_{2trans}), 7.45-7.65 (m, 4.20H, **H**_{arcis}, **H**_{artrans}), 7.76-7.80 (m, 2.80H, **H**_{arcis}, **H**_{artrans})

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₁H₁₃N₇NaO₂S [M+Na]⁺: 330.074364 found: 330.074302

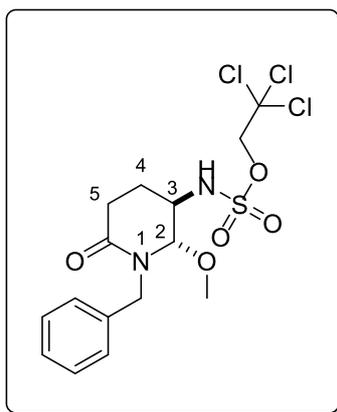
3-azido-1-(phenylsulfonyl)piperidine-2-carbonitrile (54):**MW: 291.32 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **D** with trimethylsilyl cyanide (553 μl , 4.45 mmol, 5 equiv). The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (9/1) as eluent. The product was obtained as yellow crystals (185 mg, 72%) as a mixture of diastereoisomers **54** with a ratio (cis/trans) 75:25.

IR (pur) : ν (cm^{-1}): 2957 (CH), 2234 (CN), 2112 (N_3), 1456 (C=C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39-1.96 (m, 5H, **H**_{4trans}, **H**_{4cis}, **H**_{5trans} et **H**_{5cis}), 2.76 (td, 1H, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 12$ Hz, **H**_{6cis}), 3.07 (td, 0.25H, $J_1 = 3.4$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, **H**_{6trans}), 3.45-3.65 (m, 2.50H, **H**_{3trans}, **H**_{3cis}, **H**_{6' trans}, **H**_{6' cis}), 5.60 (d, 0.25H, $J = 3.2$ Hz, **H**_{2trans}), 5.63 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, **H**_{2cis}), 7.50-7.68 (m, 3.75H, **H**_{ar cis}, **H**_{ar trans}), 7.81-7.92 (m, 2.25H, **H**_{ar cis}, **H**_{ar trans})

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₂H₁₄N₅O₂S [M+H]⁺: 292.086272 found: 292.085921

2,2,2-trichloroethyl (1-benzyl-2-methoxy-6-oxopiperidin-3-yl)sulfamate (*trans*) (56a**):**

MW: 445.74 g.mol⁻¹

General procedure E :

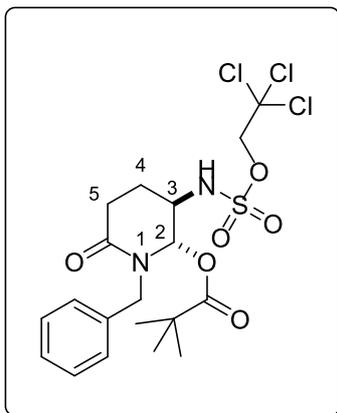
Under argon atmosphere, 1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (150 mg, 0.81 mmol, 1 equiv) was dissolved in Toluene (4 ml). NH₂Tces (278 mg, 1.22 mmol, 1.5 equiv), Rh₂(esp)₂ (12 mg, 0.016 mmol, 0.02 equiv), methanol (393 μl, 9.72 mmol, 12 equiv) and PhI(OPiv)₂ (658 mg, 1.62 mmol, 2 equiv) were successively added and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. After completion of the reaction, a saturated solution of NaHCO₃ and dichloromethane was added. The organic phase was separated and aqueous phase extracted with dichloromethane. Organics phases were washed with brine, dried with MgSO₄ and evaporated. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (7/3) as eluent. The products with OMe at C₂ position **56a** was obtained as a colorless oil (420 mg, 88%) and the product with OPiv at C₂ position **57a** was obtained as a brown oil (79 mg, 22%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.80-1.85 (m, 1H, H₄), 2.27-2.36 (m, 1H, H₄'), 2.42-2.49 (m, 2H, H₅), 3.30 (s, 3H, OMe), 3.87-3.90 (m, 1H, H₃), 4.23 (d, 1H, J = 14.8 Hz, CH₂-Ph), 4.43 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CH₂-CCl₃), 4.51-4.56 (m, 3H, CH₂-CCl₃, H₂), 5.02 (d, 1H, J = 14.8 Hz, CH₂-Ph), 6.79 (d, 1H, J = 7.9 Hz, NH), 7.26-7.34 (m, 5H, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21 (C₄), 26.9 (C₅), 49.4 (C₃), 49.5 (CH₂-Ph), 56.7 (OMe), 78 (CH₂-CCl₃), 89.7 (C₂), 93.4 (CCl₃), 127.9 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 136.6 (C_{ar}), 170.6 (N-C=O), 179.2 (C-CO=O)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₅H₂₀Cl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 445.112304 found: 445.121987

1-benzyl-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)piperidin-2-yl pivalate (*trans*) (57a):



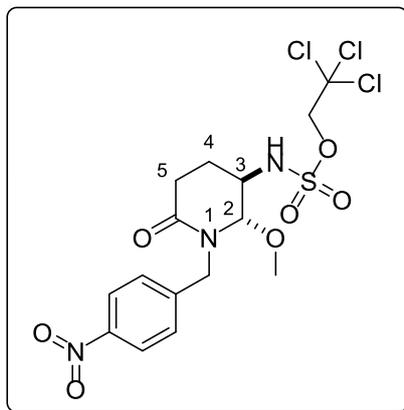
MW: 515.83 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (m, 9H, (CH₃)₃), 2.10-2.20 (m, 2H, H₄), 2.44-2.51 (m, 1H, , H₅), 2.66-2.71 (m, 1H, H₅'), 3.79-3.88 (m, 1H, H₃), 3.98 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, CH₂-Ph), 4.45-4.49 (m, 2H, CH₂-CCl₃), 5.08 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, CH₂-Ph), 5.37 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, NH), 6.16 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H₂), 7.18-7.32 (m, 5H, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21,6 (C₄), 25.9 (C₅), 29.9 ((CH₃)₃), 40.1 (C-(CH₃)₃), 48.2 (C₃), 49.3 (CH₂-Ph), 77.7 (CH₂-CCl₃), 90.7 (C₂), 93.7 (CCl₃), 128 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 137.2 (C_{ar}), 171.4 (N-C=O), .

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₉H₂₆Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺: 515.049892 found: 515.049334

2,2,2-trichloroethyl (2-methoxy-1-(4-nitrobenzyl)-6-oxopiperidin-3-yl)sulfamate (*trans*)
(58a):



MW: 490.73 g.mol⁻¹

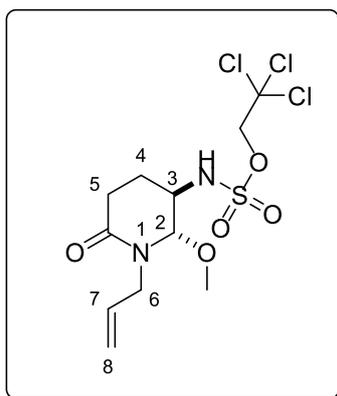
Following the general procedure **E** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (7/3) as eluent to give the compound **58a** as a pale yellow solid (170 mg, 53%).

MP: 167°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.73-1.87 (m, 1H, **H₄**), 2.09-2.25 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.29-2.40 (m, 1H, **H₅**), 2.29-2.40 (m, 1H, **H_{5'}**), 3.44 (s, 3H, **OMe**), 3.76 (q, 1H, *J* = 3.7 Hz, **H₃**), 4.47 (d, 1H, *J* = 16 Hz, **CH₂-Ph**), 4.53-4.54 (m, 1H, **H₂**), 4.69 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, **CH₂-CCl₃**), 4.74-4.79 (m, 3H, **CH₂-CCl₃, NH**), 4.85 (d, 1H, *J* = 16 Hz, **CH₂-Ph**), 7.53 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, **H_{ar}**), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.5 (**C₄**), 27.4 (**C₅**), 49 (**C₃**), 49.4 (**CH₂-Ph**), 56.4 (**OMe**), 77.8 (**CH₂-CCl₃**), 91.2 (**C₂**), 94.3 (**CCl₃**), 123.7 (**C_{ar}**), 129.2 (**C_{ar}**), 146.6 (**C_{ar}**), 147 (**C_{ar}**), 169.3 (**N-C=O**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₉Cl₃N₃O₇S [M+H]⁺: 490.000380 found: 490.000307

2,2,2-trichloroethyl-1-allyl-2-methoxy-6-oxopiperidin-3-yl)sulfamate (*trans*) (59a**):**

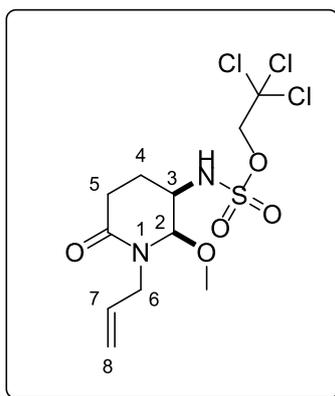
MW: 395.68 g.mol⁻¹

Following the general procedure **E** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (1/1) as eluent to give the two diastereoisomers with OMe at C₂ position, **59a** as a pale white gum (90 mg, 31%) and **59b** as a white solid (49 mg, 17%). The product with OPiv at C₂ position **60a** was also obtained as a pale brown gum (79 mg, 21%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.99-2.24 (m, 2H, **H**₄), 2.43-2.70 (m, 2H, **H**₅), 3.59 (s, 3H, **OMe**), 3.68 (dd, 1H, *J*₁ = 7.4 Hz, *J*₂ = 15.5 Hz, **H**₆), 3.80-3.87 (m, 1H, **H**₃), 4.58 (dd, 1H, *J*₁ = 4.6 Hz, *J*₂ = 15.5 Hz, **H**_{6'}), 4.67 (s, 2H, **CH**₂-CCl₃), 4.74 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, **H**₂), 5.15-5.27 (m, 2H, **H**₈), 5.54-5.65 (m, 1H, **NH**), 5.73-5.83 (m, 1H, **H**₇),

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.6 (**C**₄), 30 (**C**₅), 49.7 (**C**₆), 53.2 (**C**₃), 59.1 (**OMe**), 78.1 (**CH**₂-CCl₃), 87.9 (**C**₂), 93.4 (**CCl**₃), 118.1 (**C**₈), 132.8 (**C**₇), 169 (**N-C=O**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₁H₁₈Cl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 394.999625 found: 394.999517

2,2,2-trichloroethyl-1-allyl-2-methoxy-6-oxopiperidin-3-yl)sulfamate (*cis*) (59b**):**

MW: 395.68 g.mol⁻¹

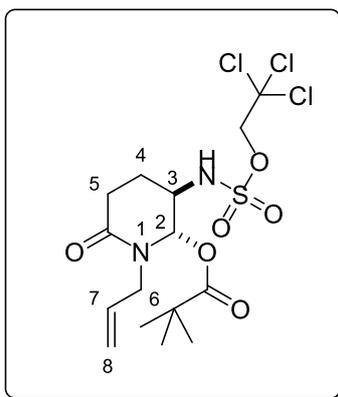
MP: 125°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.90-1.99 (m, 1H, **H₄**), 2.31-2.41 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.50-2.56 (m, 2H, **H₅**), 3.43 (s, 3H, **OMe**), 3.80 (dd, 1H, *J*₁ = 6.5 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, **H₆**), 3.96 (q, 1H, *J* = 3.6 Hz, **H₃**), 4.37 (dd, 1H, *J*₁ = 6.5 Hz, *J*₂ = 15.3 Hz, **H_{6'}**), 4.60 (m, 1H, 4.64, **H₂**), 4.65 (s, 2H, **CH₂-CCl₃**), 5.22-5.30 (m, 2H, **H₈**), 5.76-5.87 (m, 1H, **H₇**), 7.38-7.65 (m, 1H, **NH**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.8 (**C₄**), 26.9 (**C₅**), 48.8 (**C₆**), 49.3 (**C₃**), 56.8 (**OMe**), 78 (**CH₂-CCl₃**), 89.5 (**C₂**), 93.5 (**CCl₃**), 118.8 (**C₈**), 132.7 (**C₇**), 170.3 (**N-C=O**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₁H₁₈Cl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 394.999625 found: 394.999403

1-allyl-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)piperidin-2-yl pivalate (*trans*)
(60a):



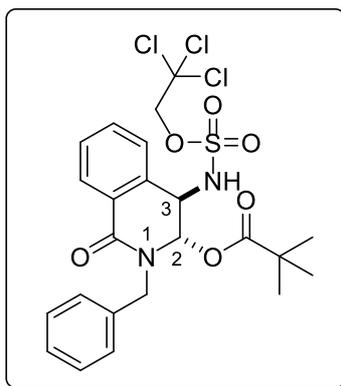
MW: 465.77 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.15 (m, 2H, H₄), 2.53-2.63 (m, 1H, H₅), 2.67-2.74 (m, 1H, H_{5'}), 3.64 (dd, 1H, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 16.2$ Hz, H₆), 3.96-4.01 (m, 1H, H₃), 4.35 (dd, 1H, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 16.2$ Hz, H_{6'}), 4.64 (s, 2H, CH₂-CCl₃), 5.16-5.22 (m, 2H, H₈), 5.42 (d, 1H, $J = 8$ Hz, NH), 5.67-5.77 (m, 1H, H₇), 6.24 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz, H₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 23 (C₄), 27.1 ((CH₃)₃), 30.2 (C₅), 39.2 (C-(CH₃)₃), 48.3 (C₆), 56.7 (C₃), 78.3 (CH₂-CCl₃), 79.5 (C₂), 93.3 (CCl₃), 118.7 (C₈), 132 (C₇), 168.9 (N-C=O), 177.7 (C-CO=O)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₅H₂₄Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺: 465.041517 found: 465.041346

tert-butyl 2-benzyl-1-oxo-4-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (*trans*) (61a**):**



MW: 563.87 g.mol⁻¹

Following the general procedure **E**, the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (1/1) as eluent to give the compound **61a** as a white powder (170 mg, 50%).

MP: 138°C

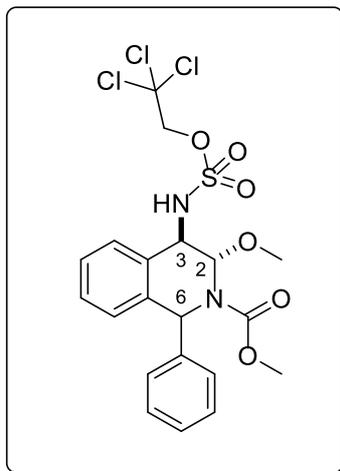
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (s, 9H, (CH₃)₃), 4.32 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, CH₂-Ph), 4.53 (d, 1H, *J* = 10 Hz, CH₂-CCl₃), 4.61 (d, 1H, *J* = 10 Hz, CH₂-CCl₃), 5.01-5.19 (m, 2H, NH, H₃), 5.46 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, CH₂-Ph), 6.36 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, H₂), 7.30-7.39 (m, 5H, H_{ar}), 7.54 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H_{ar}), 7.60-7.67 (m, 2H, H_{ar}), 8.21 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.9 ((CH₃)₃), 39.2 (C-(CH₃)₃), 49 (CH₂-Ph), 54.4 (C₃), 78.3 (CH₂-CCl₃), 80.2 (C₂), 92.9 (CCl₃), 124.5 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 128 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 133.2 (C_{ar}), 133.7 (C_{ar}), 137 (C_{ar}), 163.3 (N-C=O), 177.8 (C-CO=O)

During experiment, compound was dissolved in MeOH and the groupment “OMe” switched with the groupment “OPiv” spontaneously.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₂₀Cl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 493.015302 found: 493.015123

Methyl-3-methoxy-1-phenyl-4-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate (*trans*) (62a):



MW: 523.81g.mol⁻¹

General procedure F :

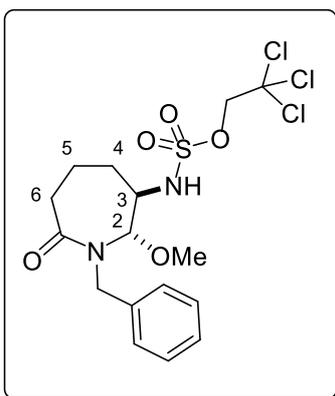
Following the general procedure **E** with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (234 mg, 0.73mmol, 2 equiv.), the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (1/1) as eluent to give the compound **62a** as a pale yellow oil (160 mg, 84%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.44 (s, 3H, C₂-OMe), 3.66 (s, 3H, COOMe), 4.74-4.80 (m, 2H, CH₂-CCl₃), 5.10 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H₃), 5.56 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, NH), 5.90 (s, 1H, H₆), 6.08-6.19 (m, 1H, H₂), 7.12-7.36 (m, 8H, H_{ar}), 7.57 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 53.1 (COOMe), 55.5 (C₃), 57.4 (C₂-OMe), 59.6 (C₆), 78.2 (CH₂-CCl₃), 83.7 (C₂), 93.4 (CCl₃), 125.3 (C_{ar}), 125.7 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 129.8 (C_{ar}), 130.1 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 143.1 (N-C=O)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₂₁Cl₃N₂NaO₆S [M+Na]⁺: 545.007811 found: 545.007653

2,2,2-trichloroethyl-1-benzyl-2-methoxy-7-oxoazepan-3-yl)sulfamate (*trans*) (63a**):**



MW: 459.76 g.mol⁻¹

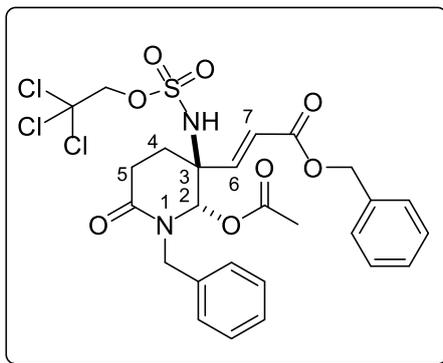
Following the general procedure **F** without methanol, the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (1/9 to 2/8) as eluent to give the compound **63a** as a white gum (50 mg, 22%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.73-1.76 (m, 2H, **H₅**), 1.94-1.99 (m, 1H, **H₄**), 2.16-2.24 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.59-2.65 (m, 1H, **H₆**), 2.79-2.86 (m, 1H, **H_{6'}**), 3 (s, 3H, **OMe**), 4.01-4.03 (m, 1H, **H₃**), 4.48 (d, 1H, $J_1 = 10.7$ Hz, **CH₂-Ph**), 4.55 (d, 1H, $J_1 = 10.7$ Hz, **CH₂-Ph**), 4.60 (d, 1H, $J_1 = 14$ Hz, **CH₂-CCl₃**), 4.67 (d, 1H, $J_1 = 5$ Hz, **H₂**), 4.84 (d, 1H, $J_1 = 14$ Hz, **CH₂-CCl₃**), 5.34 (d, 1H, $J_1 = 8.9$ Hz, **NH**), 7.34-7.42 (m, 5H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 17.4 (**C₅**), 28.3 (**C₄**), 36.6 (**C₆**), 53.1 (**CH₂-Ph**), 53.3 (**C₃**), 56.1 (**OMe**), 78 (**CH₂-CCl₃**), 90.3 (**C₂**), 93.5 (**CCl₃**), 128.3 (**C_{ar}**), 129.1 (**C_{ar}**), 129.2 (**C_{ar}**), 137.8 (**C_{ar}**), 176.1 (**N-C=O**)

SM (IS) : $m/z = 460.0$ [**M-H⁺**]⁺.

benzyl (E)-3-(2-acetoxy-1-benzyl-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)piperidin-3-yl)acrylate (*trans*) (64a):



MW: 633.92 g.mol⁻¹

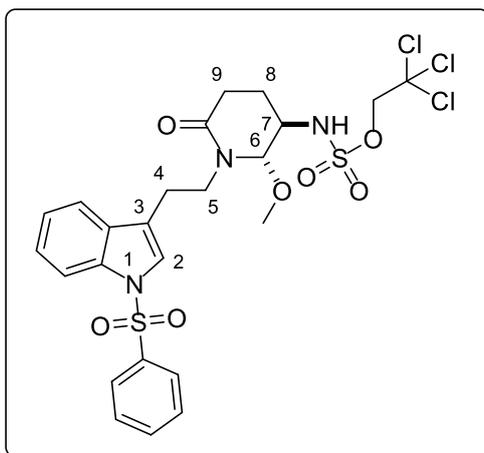
Following the general procedure **F** without methanol, the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (7/3) as eluent to give the compound **64a** as a white gum (60 mg, 66%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.03 (s, 3H, CH₃-C=O), 2.34-2.48 (m, 1H, H₄), 2.48-2.73 (m, 3H, H₅, H_{4'}), 4.13 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, N-CH₂-Ph), 4.49 (s, 2H, CH₂-CCl₃), 5 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, N-CH₂-Ph), 5.12 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 5.78-5.91 (m, 2H, NH, H₆), 6.12 (s, 1H, H₂), 6.74 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H₇), 7.13-7.42 (m, 10H, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.7 (CH₃-C=O), 24.8 (C₄), 28.2 (C₅), 48.7 (N-CH₂-Ph), 59 (C₃), 67 (O-CH₂-Ph), 78.3 (CH₂-CCl₃), 81.1 (C₂), 93 (CCl₃), 125.4 (C₆), 128.1 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 135.3 (C_{ar}), 135.6 (C_{ar}), 141.5 (C₇), 164.7 (N-C=O), 168.7 (C=C-CO=O or CH₃-CO=O), 170.9 (C=C-CO=O or CH₃-CO=O)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₂₈Cl₃N₂O₈S [M+H]⁺: 633.062646 found: 633.062228

2,2,2-trichloroethyl (2-methoxy-6-oxo-1-(2-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)ethyl)piperidin-3-yl)sulfamate (*trans*) (65a):



MW: 638.96 g.mol⁻¹

Following the general procedure **F** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **65a** as a white powder (204 mg, 74%).

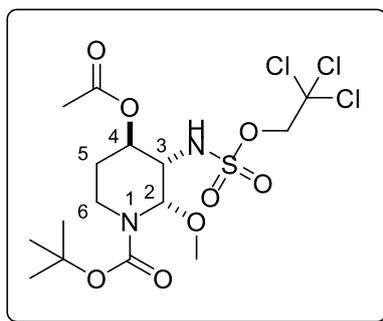
MP: 175°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.87-1.92 (m, 1H, **H₈**), 2.27-3.36 (m, 1H, **H_{8'}**), 2.49-2.53 (m, 2H, **H₉**), 2.90-3.07 (m, 2H, **H₄**), 3.37 (s, 3H, **OMe**), 3.43-3.50 (m, 1H, **H₄**), 3.79-3.86 (m, 1H, **H_{4'}**), 3.86-3.95 (m, 1H, **H₇**), 4.53 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, **H₆**), 4.60-4.65 (m, 2H, **CH₂-CCl₃**), 6.54 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz, **NH**), 7.23 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, **H_{ar}**), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, **H_{ar}**), 7.40-7.44 (m, 3H, **H₂, H_{ar}**), 7.49-7.55 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.87 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, **H_{ar}**), 7.99 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.9 (**C₈**), 23.7 (**C₄**), 27.1 (**C₉**), 47.8 (**C₅**), 49.5 (**C₇**), 60.4 (**OMe**), 78 (**CH₂-CCl₃**), 91.4 (**C₆**), 93.4 (**CCl₃**), 113.9 (**C_{ar}**), 119.3 (**C_{ar}**), 119.7 (**C_{ar}**), 123.3 (**C_{ar}**), 123.4 (**C_{ar}**), 125.1 (**C_{ar}**), 126.8 (**C_{ar}**), 129.8 (**C₂**), 130.7 (**C_{ar}** or **C₃**), 133.8 (**C_{ar}**), 135.2 (**C_{ar}** or **C₃**), 138.2 (**C_{ar}** or **C₃**), 170.5 (**N-C=O**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₂₇Cl₃N₃O₇S₂ [**M+H**]⁺: 638.035052 found: 638.034976

tert-butyl-4-acetoxy-2-methoxy-3-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)piperidine-1-carboxylate (*cis*) (66b**):**



MW: 499.78 g.mol⁻¹

Following the general procedure **F** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **66b** as a white powder (170 mg, 83%).

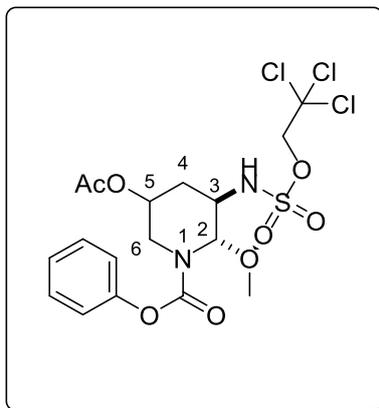
MP: 148°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.60-1.73 (m, 1H, H₅), 1.94-2.17 (m, 4H, CH₃-C=O, H_{5'}), 2.83-3.01 (m, 1H, H₆), 3.30 (s, 3H, OMe), 3.48-3.58 (m, 1H, H₃), 3.80-4.13 (m, 1H, H_{6'}), 4.65 (s, 2H, CH₂-CCl₃), 4.98-5.13 (m, 1H, H₄), 5.20-2.33 (m, 1H, NH), 5.46-5.73 (m, 1H, H₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.2 (CH₃-C=O), 28.3 ((CH₃)₃), 30.2 (C₅), 35.5 (C₆), 55.1 (OMe), 58.3 (C₃), 68.7 (C₄), 78.4 (CH₂-CCl₃), 81.7 (C-(CH₃)₃), 83.8 (C₂), 93.4 (CCl₃), 154 (N-CO=O), 171 (C-CO=O)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₅H₂₉Cl₃N₃O₈ [M+NH₄]⁺: 516.073545 found: 516.072716

phenyl-7-acetoxy-4-methyl-2-(2,2,2-trichloroethoxy)-4,4a,6,7,8,8a-hexahydro-pyrido[3,2-e][1,2,3,4]dioxathiazine-5(1H)-carboxylate 2-oxide (*trans*) (**67a**):



MW: 519.77 g.mol⁻¹

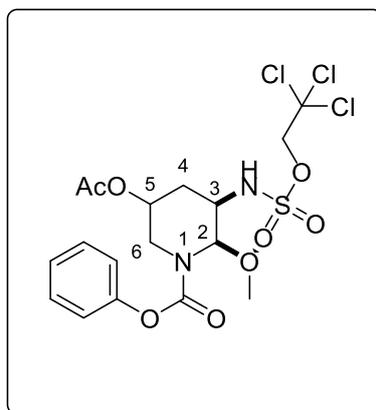
Following the general procedure **F** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (7/3) as eluent to give the two diastereoisomers **67a** as white gum (164 mg, 55%) and **67b** as a colorless oil (30 mg, 10%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.94-2.13 (m, 4H, CH₃-C=O, H₄), 2.16-2.28 (m, 1H, H_{4'}), 3.16 (dd, 1H, *J*₁ = 14.8 Hz, *J*₂ = 48.7 Hz, H₆), 3.45 (d, 3H, *J* = 21 Hz, OMe), 3.95-4.11 (m, 1H, H₃), 4.25 (dd, 1H, *J*₁ = 14.8 Hz, *J*₂ = 48.7 Hz, H_{6'}), 4.66 (s, 2H, CH₂-CCl₃), 5.08 (d, 1H, *J* = 20.8 Hz, H₅), 5.21 (t, 1H, *J* = 10.8 Hz, NH), 5.73 (dd, 2H, *J*₁ = 3.4 Hz, *J*₂ = 30 Hz, H₂), 7.07-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 7.21-7.26 (m, 1H, H_{ar}), 7.36-7.39 (m, 2H, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.1 (CH₃-C=O), 30.5 (C₄), 40.8 (C₆), 49.8 (C₃), 55.4 (OMe), 66.6 (C₅), 78.2 (CH₂-CCl₃), 82.9 (C₂), 93.3 (CCl₃), 121.3 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 150.7 (C_{ar}), 154.1 (N-CO=O), 170.1 (C-CO=O)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₂₂Cl₃N₂O₈S [M+H]⁺: 519.015696 found: 519.015459

phenyl-7-acetoxy-4-methyl-2-(2,2,2-trichloroethoxy)-4,4a,6,7,8,8a-hexahydro-pyrido[3,2-e][1,2,3,4]dioxathiazine-5(1H)-carboxylate 2-oxide (cis) (67b) :



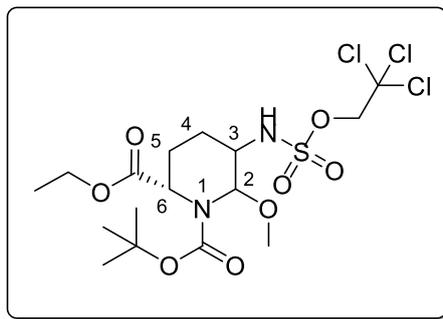
MW: 519.77 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.07-2.15 (m, 4H, CH₃-C=O, H₄), 2.27-2.34 (m, 1H, H_{4'}), 3.27-3.43 (m, 4H, OMe, H₆), 3.86-3.95 (m, 1H, H₃), 4.25-4.37 (m, 1H, H_{6'}), 4.67-4.71 (m, 2H, CH₂-CCl₃), 5.07-5.19 (m, 1H, H₅), 5.56-5.80 (m, 2H, NH, H₂), 7.06-7.15 (m, 2H, H_{ar}), 7.22-7.26 (m, 1H, H_{ar}), 7.36-7.40 (m, 2H, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.3 (CH₃-C=O), 27.3 (C₄), 41.1 (C₆), 50.8 (C₃), 55.3 (OMe), 66.7 (C₅), 78.2 (CH₂-CCl₃), 84.6 (C₂), 93.4 (CCl₃), 121.5 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 150.7 (C_{ar}), 154.8 (N-CO=O), 169.1 (C-CO=O)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₂₂Cl₃N₂O₈S [M+H]⁺: 519.015696 found: 519.015562

1-(tert-butyl) 2-ethyl 6-methoxy-5-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)piperidine-1,2-dicarboxylate (mélange *cis/trans*) (68a**+**68b**):**



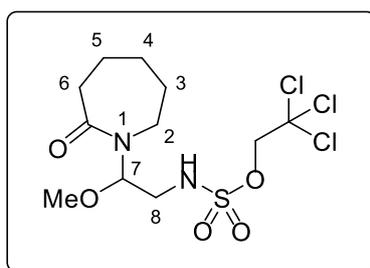
MW: 513.82 g.mol⁻¹

Following the general procedure **F** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **68a** and **68b** as a colorless oil (180 mg, 90%) as a mixture of the two diastereoisomers with a ratio *cis/trans* (27:73).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20-1.33 (m, 4.1H, **CH₃-CH₂**_(cis et trans)), 1.38-1.57 (m, 11.5H, **(CH₃)₃**_(cis et trans)), 1.64-1.86 (m, 2.5H, **H₄**_(cis et trans), **H₅**_(cis et trans)), 2.09-2.31 (m, 2.5H, **H_{4'}**_(cis et trans), **H_{5'}**_(cis et trans)), 3.36 (s, 3H, **OMe**_(trans)), 3.39 (s, 1.1H, **OMe**_(cis)), 3.67-3.74 (m, 1.5H, **CH₃-CH₂**_(cis), **H₃**_(trans)), 3.86-3.92 (m, 0.25H, **H₃**_(cis)), 4.05-4.31 (m, 2H, **CH₃-CH₂**_(trans)), 4.59-4.69 (4.65, 3.75H, **CH₂-CCl₃**_(cis et trans), **H₆**_(cis et trans)), 5.28-5.62 (m, 2.5H, **H₂**_(cis et trans), **NH**_(cis et trans))

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14 (**CH₃-CH₂**_(trans)), 14.1 (**CH₃-CH₂**_(cis)), 18.7, 19, 20.5, 20.6 (**C₄**_(cis et trans), **C₅**_(cis et trans)), 28.1 (**(CH₃)₃**_(trans)), 28.3 (**(CH₃)₃**_(cis)), 51.6 (**C₆**_(trans)), 51.7 (**C₆**_(cis)), 55.9 (**C₃**_(trans), **C₃**_(cis)), 56.8 (**OMe**_(trans)), 57.2 (**OMe**_(cis)), 58.4 (**CH₃-CH₂**_(cis)), 61.2 (**CH₃-CH₂**_(trans)), 78.1 (**CH₂-CCl₃**_(trans)), 78.2 (**CH₂-CCl₃**_(cis)), 81.6 (**C-(CH₃)₃**_(trans)), 82 (**C-(CH₃)₃**_(trans)), 83.1 (**C₂**_(trans)), 84.6 (**C₂**_(cis)), 93.4 (**CCl₃**_(cis et trans)), 155.5 (**N-CO=O**_(trans)), 156 (**N-CO=O**_(cis)), 171 (**C-CO=O**_(trans)), 171.2 (**C-CO=O**_(cis))

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₆H₃₁Cl₃N₃O₈S [M+NH₄]⁺: 530.089195 found: 530.089100

2,2,2-trichloroethyl (2-methoxy-2-(2-oxoazepan-1-yl)ethyl)sulfamate (69):**MW: 397.69 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **F** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **69** as a white solid (272 mg, 99%).

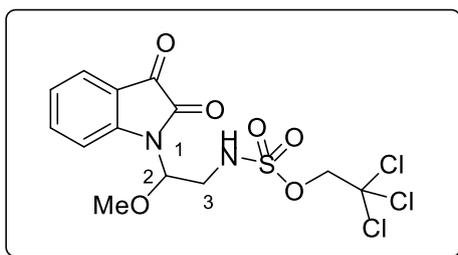
MP: 120°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.68-1.78 (m, 6H, **H₃**, **H₄**, **H₅**), 2.54-2.66 (m, 2H, **H₆**), 3.25-3.40 (m, 7H, **OMe**, **H₈**, **H₂**), 4.61-4.69 (m, 2H, **CH₂-CCl₃**), 5.73 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz, **H₇**), 6.43 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz, **NH**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 23.4 (**C₃**, **C₄** or **C₅**), 29 (**C₃**, **C₄** or **C₅**), 30 (**C₃**, **C₄** or **C₅**), 37.7 (**C₆**), 41.5 (**C₂** or **C₈**), 45.3 (**C₂** or **C₈**), 56.5 (**OMe**), 78.2 (**CH₂-CCl₃**), 82.6 (**C₂**), 93.6 (**CCl₃**), 178.3 (**N-C=O**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₁H₂₀Cl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 397.015302 found: 397.015092

2,2,2-trichloroethyl (2-(2,3-dioxindolin-1-yl)-2-methoxyethyl)sulfamate (70**):**



MW: 431.67 g.mol⁻¹

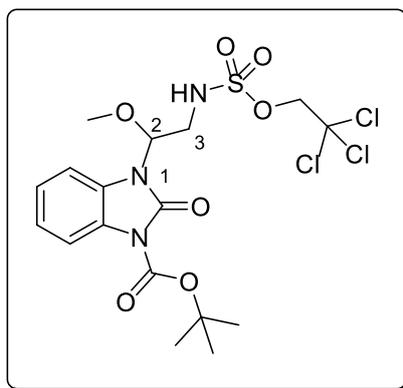
Following the general procedure **F** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (7/3) as eluent to give the compound **70** as a colorless oil (420 mg, 88%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.42 (s, 3H, OMe), 3.68-3.82 (m, 2H, H₃), 4.59-4.68 (m, 2H, CH₂-CCl₃), 4.85-5.35 (m, 1H, NH), 5.61 (t, 1H, *J*= 6.5 Hz, H₂), 7.18 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, H_{ar}), 7.31 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, H_{ar}), 7.62 (dd, 1H, *J*₁= 17.8 Hz, *J*₂= 8.4 Hz, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 44.2 (C₃), 56.9 (OMe), 78.4 (CH₂-CCl₃), 83.2 (C₂), 93.4 (CCl₃), 113.2 (C_{ar}), 117.9 (C_{ar}), 124.6 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 138.9 (C_{ar}), 148.3 (C_{ar}), 159.1 (N-C=O), 182.6 (C-C=O)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₄Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺: 430.963267 found: 430.962919

tert-butyl 3-(1-methoxy-2-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate (71) :



MW: 518.79 g.mol⁻¹

Following the general procedure **F** the crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound with OMe at C₂ position **71** as a white solid (170 mg, 57%) and the compound with OAc at C₂ position **72** as a white gum (70 mg, 23%).

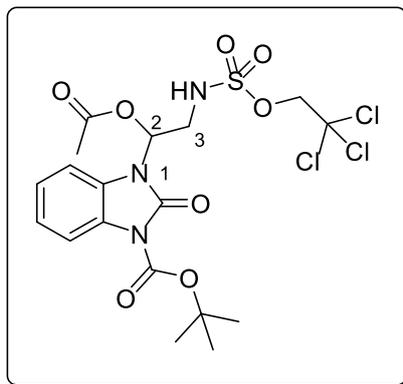
MP: 178°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.69 (s, 9H, (CH₃)₃), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.67-3.73 (m, 1H, H₃), 3.82-3.88 (m, 1H, H_{3'}), 4.59-4.66 (m, 2H, CH₂-CCl₃), 5.76 (t, 1H, *J* = 6.8 Hz, H₂), 6 (s, 1H, NH), 7.15-7.22 (m, 2H, H_{ar}), 7.32 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H_{ar}), 7.81 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.1 (CH₃)₃, 45 (C₃), 56.8 (OMe), 78.4 (CH₂-CCl₃), 83.5 (C₂), 85.6 (C-(CH₃)₃), 93.5 (CCl₃), 110.2 (C_{ar}), 114.8 (C_{ar}), 123 (C_{ar}), 124.4 (C_{ar}), 126.1 (C_{ar}), 126.5 (C_{ar}), 148.5 (N-CN=O), 151 (N-CO=O)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₂₃Cl₃N₃O₇S [M+H]⁺: 518.031681 found: 518.031423

tert-butyl 3-(1-acetoxy-2-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate (72):

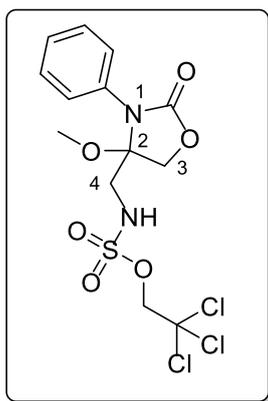


MW: 546.80 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.66 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.11 (s, 3H, CH₃-CO), 3.97-4.11 (m, 2H, H₃), 4.62-4.68 (m, 2H, CH₂-CCl₃), 6.98 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, NH), 7.05 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz, H₂), 7.15-7.26 (m, 2H, H_{ar}), 7.32 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{ar}), 7.74 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.6 (CH₃-CO), 28.1 (CH₃)₃, 43.9 (C₃), 74.4 (C₂), 78.3 (CH₂-CCl₃), 85.9 (C-(CH₃)₃), 93.6 (CCl₃), 109.9 (C_{ar}), 114.8 (C_{ar}), 123.2 (C_{ar}), 124.6 (C_{ar}), 126 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 148.3 (N-CN=O), 150.4 (N-CO=O), 169.3 (C-CO=O)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₈H₂₃Cl₃N₃O₈S [M+H]⁺: 545.019323 found: 545.019255

2,2,2-trichloroethyl ((4-methoxy-2-oxo-3-phenyloxazolidin-4-yl)methyl)sulfamate (73):

MW: 433.68 g.mol⁻¹

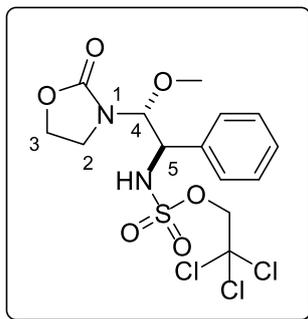
Following the general procedure **F** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as eluent to give the compound **73** as a white gum (250 mg, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.45 (s, 5H, **H₄**, **OMe**), 4.43-4.59 (m, 4H, **H₃**, **CH₂-CCl₃**), 5.49 (s, 1H, **NH**), 7.32-7.44 (m, 5H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 42.3 (**C₄**), 50 (**OMe**), 67.8 (**C₃**), 78.3 (**CH₂-CCl₃**), 92 (**C₂**), 93.2 (**CCl₃**), 125.1 (**C_{ar}**), 127.8 (**C_{ar}**), 129.7 (**C_{ar}**), 133.9 (**C_{ar}**), 156 (**N-CO=O**)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₃H₁₆Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺: 432.978917 found: 432.978834

2,2,2-trichloroethyl (2-methoxy-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-1-phenylethyl)sulfamate (*trans*)
(74a):



MW: 447.71 g.mol⁻¹

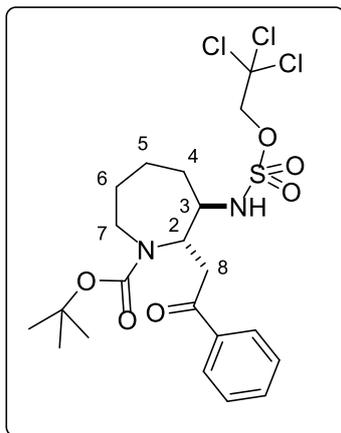
Following the general procedure **F** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (6/4) as eluent to give the compound **74a** as a white solid (60 mg, 50%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.21 (s, 3H, OMe), 3.58 (q, 1H, $J = 8.2$ Hz, **H₂**), 3.75 (q, 1H, $J = 8.2$ Hz, **H₂'**), 3.97 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, **CH₂-CCl₃**), 4.29 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, **CH₂-CCl₃**), 4.40-4.59 (m, 3H, **H₃**, **H₅**), 5.18 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, **H₄**), 7.10 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, **NH**), 7.34-7.46 (m, 5H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 39.1 (**C₂**), 57 (**OMe**), 59.4 (**C₅**), 63.2 (**C₃**), 77.9 (**CH₂-CCl₃**), 86.6 (**C₄**), 93 (**CCl₃**), 127.8 (**Car**), 128.7 (**Car**), 128.9 (**Car**), 137.4 (**Car**), 159.5 (**N-CO=O**)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₄H₁₈Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺: 446.994567 found: 446.994396

tert-butyl-2-(2-oxo-2-phenylethyl)-3-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)azepane-1-carboxylate (*trans*) (75**):**



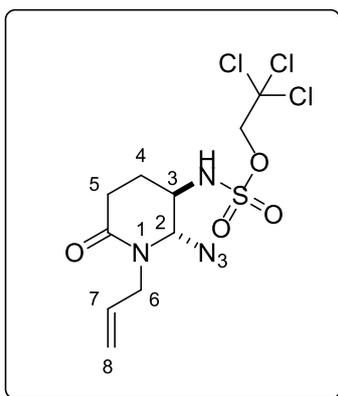
MW: 543.88 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D** with 1-Phenyl-1-trimethylsiloxyethylene (136 μ l, 0.66 mmol, 6 equiv). The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (9/1) as eluent. The product **75** was obtained as white solid (55 mg, 95%).

MP: 182°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.96-1.37 (m, 9H, (CH₃)₃), 1.38-2.02 (m, 6H, H₄, H₅, H₆), 2.87-3.66 (m, 6H, H₇, H₃, H₂, H₈), 4.78 (s, 2H, CH₂-CCl₃), 7.49-7.57 (m, 2H, H_{ar}), 7.61-7.67 (m, 1H, H_{ar}), 7.88-7.96 (m, 2H, H_{ar}).

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₃₀Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺: 543.088467 found: 543.088696

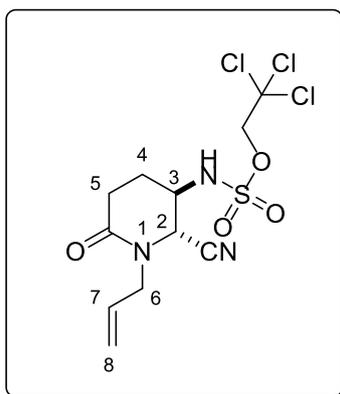
2,2,2-trichloroethyl-1-allyl-2-azido-6-oxopiperidin-3-yl)sulfamate (*trans*) (76**):****MW: 406.66 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **D** with trimethylsilyl azide (100 μ l, 1.32 mmol, 6 equiv) and TfOH instead of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (28 μ l, 0.19 mmol, 2 equiv). The crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (6/4) as eluent to give the compound **76** as a white gum (85 mg, 85%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.04-2.14 (m, 2H, **H₄**), 2.48-2.66 (m, 2H, **H₅**), 3.68 (dd, 1H, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 15.5$ Hz, **H₆**), 3.92-4.04 (m, 1H, **H₃**), 4.44-4.54 (m, 1H, **H_{6'}**), 4.71 (s, 2H, **CH₂-CCl₃**), 5.23-5.34 (m, 3H, **H₈**, **H₂**), 5.45-5.56 (m, 1H, **NH**), 5.74-5.88 (m, 1H, **H₇**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22.5 (**C₄**), 31.2 (**C₅**), 49.4 (**C₆**), 53.4 (**C₃**), 78.3 (**CH₂-CCl₃**), 81.4 (**C₂**), 93.5 (**CCl₃**), 118.2 (**C₈**), 132.9 (**C₇**), 170.2 (**N-C=O**)

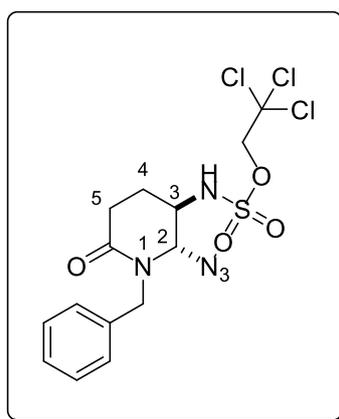
HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 405.775348 found: 405.774421

2,2,2-trichloroethyl-1-allyl-2-cyano-6-oxopiperidin-3-yl)sulfamate (*trans*) (77):**MW: 390.66 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **D** with trimethylsilyl azide (100 μ l, 1.32 mmol, 6 equiv) and TfOH instead of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (28 μ l, 0.19 mmol, 2 equiv). The crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (6/4) as eluent to give the compound **77** as a white gum (85 mg, 85%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.12-2.21 (m, 2H, **H₄**), 2.50-2.68 (m, 2H, **H₅**), 3.74 (dd, 1H, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 15.8$ Hz, **H₆**), 3.89-4 (m, 1H, **H₃**), 4.58 (dd, 1H, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 15.8$ Hz, **H_{6'}**), 4.79 (s, 2H, **CH₂-CCl₃**), 5.18-5.29 (m, 3H, **H₈**, **H₂**), 5.81-5.92 (m, 1H, **H₇**),

Unfortunately, degradation of the product was observed during the night in chloroform-d.

2,2,2-trichloroethyl (2-azido-1-benzyl-6-oxopiperidin-3-yl)sulfamate (*trans*) (78):

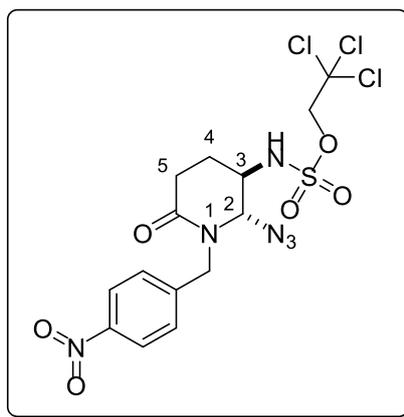
MW: 456.72 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D** with trimethylsilyl azide (182 μ l, 1.38 mmol, 6 equiv) and TfOH instead of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (46 μ l, 0.35 mmol, 2 equiv). The crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (1/1) as eluent to give the compound **78** as a white gum (75 mg, 71%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.88-2.06 (m, 1H, **H₄**), 2.21-2.40 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.51-2.70 (m, 2H, **H₅**), 3.82-4.01 (m, 1H, **H₃**), 4.37 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, **CH₂-Ph**), 4.46-4.61 (m, 2H, **CH₂-CCl₃**), 5.02 (m, 2H, **CH₂-Ph**, **H₂**), 6.14-6.29 (m, 1H, **NH**), 7.24-7.39 (m, 5H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20 (**C₄**), 26.9 (**C₅**), 48.7 (**C₃**), 49.4 (**CH₂-Ph**), 78.2 (**CH₂-CCl₃**), 80.3 (**C₂**), 93.5 (**CCl₃**), 127.8 (**C_{ar}**), 128.2 (**C_{ar}**), 129 (**C_{ar}**), 136.6 (**C_{ar}**), 171.2 (**N-C=O**), 179.1 (**C-CO=O**)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₄H₁₇Cl₃N₅O₄S [M+H]⁺: 456.008243 found: 456.008554

2,2,2-trichloroethyl (2-azido-1-(4-nitrobenzyl)-6-oxopiperidin-3-yl)sulfamate (*trans*) (79):

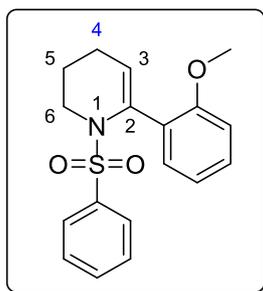
MW: 501.72 g.mol⁻¹

Following the general procedure **D** with trimethylsilyl azide (175 μ l, 1.32 mmol, 6 equiv) and TfOH instead of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (40 μ l, 0.30 mmol, 2 equiv). The crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (6/4) as eluent to give the compound **79** as a yellow crystal (85 mg, 85%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.09-2.20 (m, 1H, **H₄**), 2.32-2.50 (m, 1H, **H_{4'}**), 2.61-2.79 (m, 2H, **H₅**), 3.80-3.93 (m, 1H, **H₃**), 4.51-4.71 (m, 3H, **CH₂-Ph**, **CH₂-CCl₃**), 4.97-5.17 (m, 2H, **CH₂-Ph**, **H₂**), 7.45-7.53 (m, 2H, **H_{ar}**), 8.19-8.26 (m, 2H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.8 (**C₄**), 26.7(**C₅**), 48.7 (**C₃**), 49.3 (**CH₂-Ph**), 77.9 (**CH₂-CCl₃**), 80.3 (**C₂**), 94.4 (**CCl₃**), 123.3 (**C_{ar}**), 129.4 (**C_{ar}**), 146.8 (**C_{ar}**), 147.2 (**C_{ar}**), 169.6 (**N-C=O**).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 500.882345 found: 500.885143

6-(2-methoxyphenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (80):

MW: 329.41 g.mol⁻¹

General procedure G:

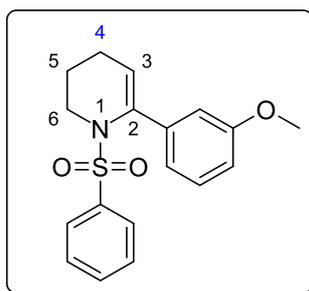
Under argon atmosphere, 1-(Phenylsulfonyl)-piperidin-2-one (1 g, 4.18 mmol, 1 equiv) was dissolved in THF (20 ml) and the solution was cooled at -78°C . LiHMDS (1M in THF, 5 ml, 5 mmol, 1.2 equiv) was slowly added and the mixture was stirred at -78°C for 1 hour. Diphenyl chlorophosphate (1.04 ml, 5 mmol, 1.2 equiv) was then added and the reaction was stirred at -78°C for 1 hour. A solution of saturated NH_4Cl was added to quench the reaction, aqueous phase was extracted with ethyl acetate. Organics phases were washed with brine, dried with MgSO_4 and concentrated to give the crude corresponding vinylic phosphate.

The vinylic phosphate (1 g, 2.09 mmol, 1 equiv) was poured under argon atmosphere, dissolved in THF (20 ml) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (147 mg, 0.21 mmol, 0.1 equiv) was added. The solution was flushed 3 times with argon and stirred at room temperature for 15 minutes. 2-methoxyphenyl boronic acid (476 mg, 3.14 mmol, 1.5 equiv), a solution of Na_2CO_3 2M (3.13 ml, 6.27 mmol, 3 equiv) and few drops of ethanol were successively added. The reaction was stirred at reflux for 2 hours then cooled to room temperature, filtered on celite and washed with ethyl acetate and water. Aqueous phase was extracted with ethyl acetate and organics phases were washed with a saturated solution of brine, dried on MgSO_4 and concentrated. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (8/2) as eluent. The product **80** was obtained as yellow pale gum (320 mg, 35%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.65-1.71 (m, 2H, H_5), 2.14-2.18 (m, 2H, H_4), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.77-3.80 (m, 2H, H_6), 5.31 (t, 1H, $J = 3.6$ Hz, H_3), 6.59 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H_{ar}), 6.90 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H_{ar}), 7.20 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H_{ar}), 7.25-7.27 (m, 2H, H_{ar}), 7.33 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H_{ar}), 7.44 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H_{ar}), 7.51 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_{ar})

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22 (C_5), 22.9 (C_4), 46.3 (C_6), 55.1 (OMe), 110.1 (C_{ar}), 118.7 (C_3), 120 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 131.1 (C_{ar}), 131.8 (C_{ar}), 135.8 (C_2 or C_{ar}), 140.8 (C_2 or C_{ar}), 156.9 (C_2 or C_{ar}).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 330.115841 found: 330.116065

6-(3-methoxyphenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (81) :**MW: 329.41 g.mol⁻¹**

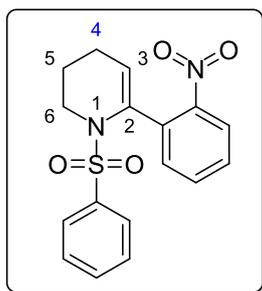
Following the general procedure **G** with 3-methoxyphenyl boronic acid (476 mg, 3.14 mmol, 1.5 equiv) the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **81** as a pale yellow solid (400 mg, 44%).

MP: 64°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46-1.52 (m, 2H, **H₅**), 2.05-2.09 (m, 2H, **H₄**), 3.57-3.78 (m, 5H, **OMe**, **H₆**), 5.51 (t, 1H, *J* = 3.8 Hz, **H₃**), 6.80 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, **H_{ar}**), 6.88 (s, 1H, **H_{ar}**), 7.19 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, **H_{ar}**), 7.44 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, **H_{ar}**), 7.54 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, **H_{ar}**), 7.67 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.5 (**C₅**), 22.8 (**C₄**), 47.1 (**C₆**), 55.2 (**OMe**), 112.5 (**C_{ar}**), 113.4 (**C_{ar}**), 119.6 (**C_{ar}**), 119.9 (**C₃**), 127.6 (**C_{ar}**), 128.7 (**C_{ar}**), 128.8 (**C_{ar}**), 132.6 (**C_{ar}**), 139.2 (**C₂** or **C_{ar}**), 139.9 (**C₂** or **C_{ar}**), 141 (**C₂** or **C_{ar}**), 159.1 (**C₂** or **C_{ar}**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₂₀NO₃S [M+H]⁺: 330.115841 found: 330.115875

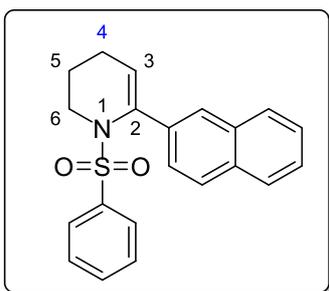
6-(2-nitrophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (82) :**MW: 344.39 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **G** with 2-nitrophenyl boronic acid (523 mg, 3.14 mmol, 1.5 equiv) the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **82** as an orange oil (220 mg, 31%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.51-1.58 (m, 2H, **H₅**), 2.15-2.19 (m, 2H, **H₄**), 3.63-3.78 (m, 2H, **H₆**), 5.56 (t, 1H, *J* = 3.8 Hz, **H₃**), 7.39-7.44 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.52 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, **H_{ar}**), 7.55-7.61 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.74 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.5 (**C₅**), 23.1 (**C₄**), 46.7 (**C₆**), 122 (**C₃**), 124 (**C_{ar}**), 127.3 (**C_{ar}**), 128.6 (**C_{ar}**), 129 (**C_{ar}**), 131.5 (**C_{ar}**), 132.7 (**C_{ar}**), 132.8 (**C_{ar}**), 132.6 (**C_{ar}**), 134.2 (**C₂** or **C_{ar}**), 135 (**C₂** or **C_{ar}**), 139.4 (**C₂** or **C_{ar}**), 147.9 (**C₂** or **C_{ar}**).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₁₇N₂O₄S [M+H]⁺: 345.083405 found: 345.084116

6-(naphthalen-2-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (83**):**

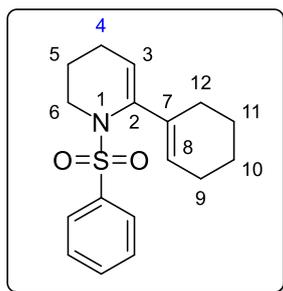
MW: 349.45g.mol⁻¹

Following the general procedure **G** with 2-naphtyl boronic acid (539 mg, 3.14 mmol, 1.5 equiv) the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as eluent to give the compound **83** as a pale orange oil (220 mg, 30%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.49-1.52 (m, 2H, **H₅**), 2.10-2.14 (m, 2H, **H₄**), 3.80-3.83 (m, 2H, **H₆**), 5.62 (t, 1H, $J = 3.9$ Hz, **H₃**), 7.40-7.47 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.53 (t, 2H, $J = 9.4$ Hz, **H_{ar}**), 7.67 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, **H_{ar}**), 7.73-7.81 (m, 4H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.6 (**C₅**), 23 (**C₄**), 47.1 (**C₆**), 100 (**C_{ar}**), 120.4 (**C₃**), 125.3 (**C_{ar}**), 125.6 (**C_{ar}**), 125.8 (**C_{ar}**), 125.9 (**C_{ar}**), 127.2 (**C_{ar}**), 127.6 (**C_{ar}**), 127.7 (**C_{ar}**), 128.1 (**C_{ar}**), 132.6 (**C_{ar}**), 133.1 (**C₂** or **C_{ar}**), 137.2 (**C₂** or **C_{ar}**), 139.9 (**C₂** or **C_{ar}**).

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₂₀NO₂S [M+H]⁺: 350.120926 found: 350.120875

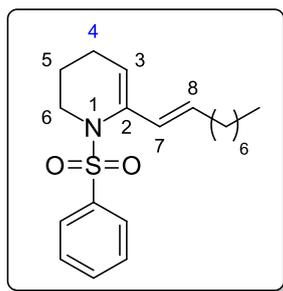
6-(cyclohex-1-en-1-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (84):**MW: 303.42 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **G** with 1-cyclohexenyl boronic acid (277 mg, 6.27 mmol, 1.5 equiv) the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as eluent to give the compound **84** as a colorless oil (120 mg, 27%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.18-1.24 (m, 2H, **H₅**), 1.50-1.60 (m, 4H, **H₁₀**, **H₁₁**), 1.79-1.84 (m, 2H, **H₄**), 1.98-2.02 (m, 2H, **H₉**), 2.13-2.16 (m, 2H, **H₁₂**), 3.51-3.54 (m, 2H, **H₆**), 5.20-5.23 (m, 1H, **H₃**), 5.63-5.64 (m, 1H, **H₈**), 7.38-7.49 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.69 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.3 (**C₅**), 22.3 (**C₁₁**, **C₁₀** or **C₄**), 22.4 (**C₁₁**, **C₁₀** or **C₄**), 22.6 (**C₁₁**, **C₁₀** or **C₄**), 25.5 (**C₉**), 31.9 (**C₁₂**), 46.8 (**C₆**), 115.8 (**C₃**), 124.7 (**C₈**), 127.5 (**C_{ar}**), 128.7 (**C_{ar}**), 132.4 (**C_{ar}**), 138.3 (**C₂**, **C₇** or **C_{ar}**), 140.1 (**C₂**, **C₇** or **C_{ar}**), 141.8 (**C₂**, **C₇** or **C_{ar}**)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₂₂NO₂S [M+H]⁺: 304.136576 found: 304.136495

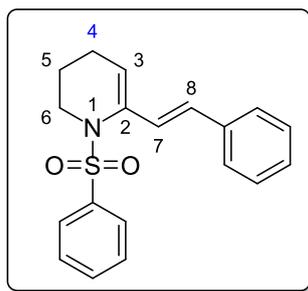
(E)-6-(non-1-en-1-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (85):**MW: 347.52g.mol⁻¹**

Following the general procedure **G** with trans-1-Nonen-1-ylboronic acid (1.06 g, 6.27 mmol, 1.5 equiv) the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as eluent to give the compound **85** as a yellow oil (800 mg, 55%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, **CH₃**), 1.26-1.37 (m, 10H, 4x**CH₂**, **H₅**), 1.41-1.48 (m, 2H, **CH₂**), 1.91-1.96 (m, 2H, **H₄**), 2.11-2.16 (m, 2H, **C=C-CH₂**), 3.64-3.67 (m, 2H, **H₆**), 5.37 (t, 1H, *J* = 4.2 Hz, **H₃**), 5.80-5.88 (m, 1H, **H₈**), 6.15 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, **H₇**), 7.48-7.59 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.78 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (**CH₃**), 20.4 (**C₅**), 22.7 (**CH₂**), 22.8 (**C₄**), 29.2 (**CH₂**), 29.3 (2x**CH₂**), 31.9 (**CH₂**), 32.4 (**C=C-CH₂**), 46.7 (**C₆**), 114.3 (**C₃**), 127.4 (**C_{ar}**), 128.8 (**C_{ar}**), 128.9 (**C₇**), 130.9 (**C₈**), 132.4 (**C_{ar}**), 137.6 (**C₂** or **C_{ar}**) 140 (**C₂** or **C_{ar}**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₃₀NO₂S [M+H]⁺: 348.199177 found: 348.198894

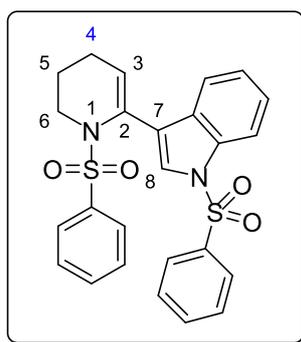
(E)-1-(phenylsulfonyl)-6-styryl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (86):**MW: 325.43 g.mol⁻¹**

Following the general procedure **G** with trans-phenylvinyl boronic acid (280 mg, 1.83 mmol, 1.5 equiv) the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **86** as an orange oil (80 mg, 20%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.31-1.37 (m, 2H, **H₅**), 1.97-2.01 (m, 2H, **H₄**), 3.67-3.70 (m, 2H, **H₆**), 5.61 (t, 1H, *J* = 4.2 Hz, **H₃**), 6.69 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, **H₈**), 6.88 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, **H₇**), 7.21-7.25 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.32 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, **H_{ar}**), 7.42-7.49 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.54-7.58 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.77 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.3 (**C₅**), 23 (**C₄**), 46.7 (**C₆**), 116 (**C₃**), 126.7 (**C_{ar}**), 127.5 (**C_{ar}**), 127.6 (**C_{ar}**), 127.9 (**C₇**), 128.2 (**C₈**), 128.6 (**C_{ar}**), 128.9 (**C_{ar}**), 132.6 (**C_{ar}**), 137.1 (**C₂** or **C_{ar}**), 137.5 (**C₂** or **C_{ar}**), 139.8 (**C₂** or **C_{ar}**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₂₀NO₂S [M+H]⁺: 326.120926 found: 326.121056

1-(phenylsulfonyl)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin-2-yl)-1H-indole (87):**MW: 478.58 g.mol⁻¹**

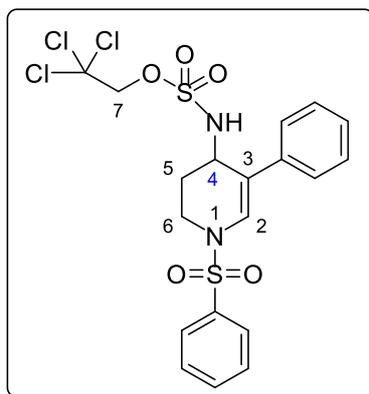
Following the general procedure **G** with 1-(Phenylsulfonyl)-3-indolylboronic acid (663 mg, 2.2 mmol, 1.5 equiv) the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (7/3) as eluent to give the compound **87** as a white gum (210 mg, 30%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.53-1.59 (m, 2H, **H₅**), 2.08-2.13 (m, 2H, **H₄**), 3.81-3.85 (m, 2H, **H₆**), 5.57-5.60 (m, 1H, **H₃**), 7.11 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, **H_{ar}**), 7.20-7.26 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.37-7.50 (m, 7H, **H_{ar}**), 7.61 (s, 1H, **H₈**), 7.87-7.93 (m, 3H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.8 (**C₅**), 22.8 (**C₄**), 46.7 (**C₆**), 113.5 (**C_{ar}**), 119.8 (**C₃**), 120.6 (**C_{ar}**), 122.1 (**C_{ar}**), 124.4 (**C_{ar}**), 124.4 (**C_{ar}**), 124.6 (**C₈**), 126.8 (**C_{ar}**), 127.3 (**C_{ar}**), 128.6 (**C_{ar}**), 129.3 (**C_{ar}**), 129.8 (**C_{ar}**), 131.1 (**C_{ar}**), 132.5 (**C_{ar}**), 133.7 (**C_{ar}**), 134.7 (**C_{ar}**), 138.4 (**C₂** or **C_{ar}**), 139.4 (**C₂** or **C_{ar}**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₅H₂₃N₂O₄S₂ [M+H]⁺: 479.109376 found: 479.109255

2,2,2-trichloroethyl (5-phenyl-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (88**) :**



MW: 523.85 g.mol⁻¹

General procedure H :

Under argon atmosphere, enamide **XXX** (50 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) was dissolved in Toluene (2 ml). NH₂Tces (57 mg, 0.25 mmol, 1.5 equiv), Rh₂(esp)₂ (3 mg, 0.034 mmol, 0.02 equiv), and PhI(OAc)₂ (108 mg, 0.33 mmol, 2 equiv) were successively added and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. After completion of the reaction, a saturated solution of NaHCO₃ and ethyl acetate was added. The organic phase was separated and aqueous phase extracted with ethyl acetate. Organics phases were washed with brine, dried with MgSO₄ and evaporated. The resulting crude product was purified by flash chromatography using petroleum ether/ ethyl acetate (9/1) as eluent. The product **88** was obtained as white pale solid (65 mg, 74%).

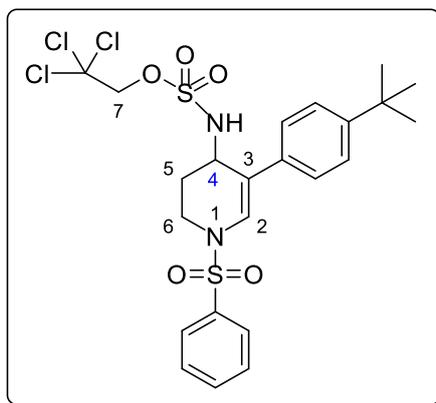
MP: 145°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.72 (tt, 1H, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 13.9$ Hz, **H₅**), 2.44 (dq, 1H, $J_1 = 2.6$ Hz, $J_2 = 13.9$ Hz, **H₅'**), 3.16 (td, 1H, $J_1 = 2.6$ Hz, $J_2 = 12.7$ Hz, **H₆**), 3.90 (dt, 1H, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 12.7$ Hz, **H₆**), 4.26 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, **CH₂-CCl₃**), 4.46 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, **CH₂-CCl₃**), 4.57-4.68 (m, 2H, **NH**, **H₄**), 7.26-7.40 (m, 6H, **H_{ar}**, **H₂**), 7.51-7.68 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.79-7.86 (m, 2H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.6 (**C₅**), 38.4 (**C₆**), 47.4 (**C₄**), 77.8 (**CH₂-CCl₃**), 93.3 (**CCl₃**), 115.9 (**C₃**), 125.6 (**C_{ar}**), 126.6 (**C_{ar}** or **C₂**), 126.9 (**C_{ar}** or **C₂**), 127.8 (**C_{ar}**), 129.2 (**C_{ar}**), 129.6 (**C_{ar}**), 133.5 (**C_{ar}**), 137.6 (**C_{ar}**), 143.6 (**C_{ar}** or **C₂**)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₉H₂₀Cl₃N₂O₅S₂ [M+H]⁺: 524.987373 found: 524.984352

2,2,2-trichloroethyl (5-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (89**):**



MW: 581.95 g.mol⁻¹

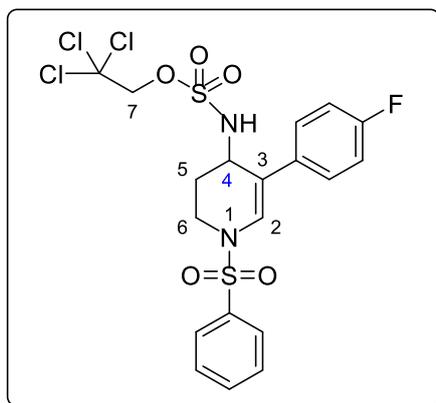
Following the general procedure **H** the crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **89** as a pale yellow gum (30 mg, 74%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.70 (t, 1H, *J* = 13.5 Hz, H₅), 1.70 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, H₅'), 3.15 (t, 1H, *J* = 12.9 Hz, H₆), 3.72 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, H₆'), 4.22 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, CH₂-CCl₃), 4.44 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, CH₂-CCl₃), 4.56-4.58 (m, 1H, H₄), 5-5.03 (m, 1H, NH), 7.26 (s, 1H, H₂), 7.31-7.40 (m, 4H, H_{ar}), 7.56 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}), 7.64 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}), 7.81 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.6 (C₅), 31.3 ((CH₃)₃), 34.6 (C-(CH₃)₃), 38.5 (C₆), 47.3 (C₄), 77.8 (CH₂-CCl₃), 93.3 (CCl₃), 116 (C₃), 125.3 (C_{ar}), 126.1 (C_{ar}), 126.9 (C₂), 128.1 (C_{ar}), 129 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 133.5 (C_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 151.4 (C_{ar})

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₃H₂₈Cl₃N₂O₅S₂ [M+H]⁺: 581.049973 found: 581.045374

2,2,2-trichloroethyl (5-(4-fluorophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (90**) :**



MW: 543.83 g.mol⁻¹

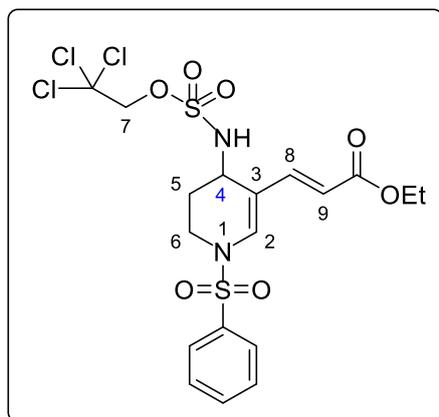
Following the general procedure **H** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as eluent to give the compound **90** as a white gum (23 mg, 53%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.69-1.78 (m, 1H, **H₅**), 2.43 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, **H_{5'}**), 3.15 (t, 1H, $J = 12.6$ Hz, **H₆**), 3.87-3.92 (m, 1H, **H_{6'}**), 4.35 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, **CH₂-CCl₃**), 4.51 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, **CH₂-CCl₃**), 4.54-4.58 (m, 1H, **H₄**), 4.67-4.68 (m, 1H, **NH**), 7.05 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz, **H_{ar}**), 7.23 (s, 1H, **H₂**), 7.34-7.38 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.57 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz, **H_{ar}**), 7.65 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz, **H_{ar}**), 7.82 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.6 (**C₅**), 38.4 (**C₆**), 47.6 (**C₄**), 77.8 (**CH₂-CCl₃**), 93.3 (**CCl₃**), 115 (**C₃**), 116 (**C_{ar}**), 116.2 (**C_{ar}**), 126.5 (**C₂**), 126.9 (**C_{ar}**), 127.2 (**C_{ar}**), 127.3 (**C_{ar}**), 129.6 (**C_{ar}**), 133.6 (**C_{ar}**), 137.6 (**C_{ar}**)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₉H₂₂Cl₃N₃O₅S₂ [M+NH₄]⁺: 560.004500 found: 560.003963

ethyl (E)-3-(1-(phenylsulfonyl)-4-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acrylate (91):



MW: 547.84 g.mol⁻¹

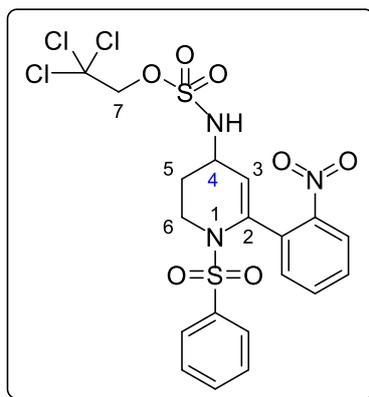
Following the general procedure **H** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **91** as a pale yellow oil (35 mg, 35%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.27 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, CH₂-CH₃), 1.61-1.69 (m, 1H, **v**), 2.45-2.51 (m, 1H, **H_{5'}**), 3.19 (dt, 1H, *J*₁ = 13.4 Hz, *J*₂ = 3.1 Hz, **H₆**), 3.87-3.92 (m, 1H, **H_{6'}**), 4.18 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₂-CH₃), 4.34-4.37 (m, 1H, **H₄**), 4.46 (s, 2H, CCl₃-CH₂), 4.92 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, **NH**), 6.04 (d, 1H, *J* = 16 Hz, **H₈** or **H₉**), 7.21 (d, 1H, *J* = 16 Hz, **H₈** or **H₉**), 7.33 (s, 1H, **H₂**), 7.56-7.60 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.65-7.69 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.80-7.83 (m, 2H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.3 (CH₂-CH₃), 26.5 (**C₅**), 38.5 (**C₆**), 45.1 (**C₄**), 60.5 (CH₂-CH₃), 78 (CCl₃-CH₂), 93.3 (CCl₃), 112.1 (**C₃**), 114.4 (**C₈** or **C₉**), 127 (**C_{ar}**), 129.8 (**C_{ar}**), 134 (**C_{ar}**), 135.6 (**C₂**), 137.1 (**C_{ar}**), 142.1 (**C₈** or **C₉**), 167.3 (C-CO=O)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₂₂Cl₃N₂O₇S₂ [M+H]⁺: 546.992853 found: 546.992190

2,2,2-trichloroethyl (6-(2-nitrophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (93):



MW:570.84 g.mol⁻¹

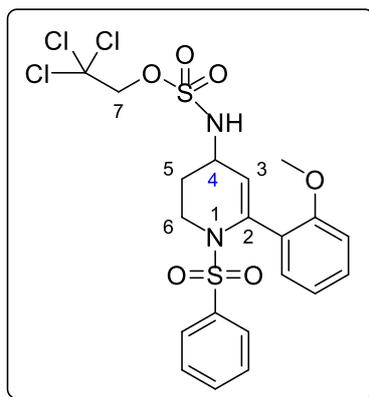
Following the general procedure **H** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **93** as a pale yellow gum (72 mg, 48%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.95-2.17 (m, 2H, **H₅**), 3.39-3.67 (m, 1H, **H₆**), 3.98-4.22 (m, 2H, **H₆**, **H₄**), 4.62 (s, 2H, **CH₂-CCl₃**), 4.88-4.90 (m, 1H, **NH**), 5.48 (d, 1H, *J*= 3.7 Hz, **H₃**), 7.39-7.51 (m, 6H, **H_{ar}**), 7.56 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz, **H_{ar}**), 7.65 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz, **H_{ar}**), 7.80 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 29 (**C₅**), 43.3 (**C₆**), 47.9 (**C₄**), 78.2 (**CH₂-CCl₃**), 93.3 (**CCl₃**), 110.1 (**C_{ar}**), 114.1 (**C₃**), 124.3 (**C_{ar}**), 127 (**C_{ar}**), 129.2 (**C_{ar}**), 132 (**C_{ar}**), 132.2 (**C_{ar}**), 133.2 (**C_{ar}**), 133.3 (**C_{ar}**), 139.1 (**C_{ar}** or **C₂**), 139.4 (**C_{ar}** or **C₂**), 147.7 (**C_{ar}** or **C₂**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₂₂Cl₃N₄O₇S₂ [M+NH₄]⁺: 586.999001 found: 586.998439

2,2,2-trichloroethyl (6-(2-methoxyphenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (94**):**



MW:555.87 g.mol⁻¹

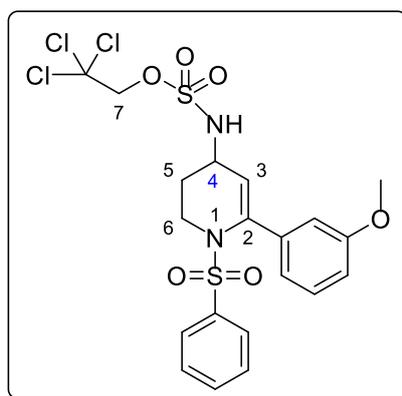
Following the general procedure **H** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **94** as a pale white gum (65 mg, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.80-1.85 (m, 1H, **H₅**), 1.93-2 (m, 1H, **H_{5'}**), 3.50 (s, 3H, **OMe**) 3.5-3.65 (m, 1H, **H₆**), 4.11-4.21 (m, 2H, **H_{6'}**, **H₄**), 4.59 (s, 2H, **CH₂-CCl₃**), 5.08 (d, 1H, $J= 7.8$ Hz, **NH**), 5.23 (d, 1H, $J= 3.8$ Hz, **H₃**), 6.56 (d, 1H, $J= 8.2$ Hz, **H_{ar}**), 6.90 (t, 1H, $J= 7.8$ Hz, **H_{ar}**), 7.19-7.26 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.31-7.35 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.41-7.49 (m, 3H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 29.9 (**C₅**), 43.3 (**C₆**), 47.9 (**C₄**), 55 (**OMe**), 78.2 (**CH₂-CCl₃**), 93.4 (**CCl₃**), 110.1 (**C_{ar}**), 114.1 (**C₃**), 120.1 (**C_{ar}**), 125.5 (**C_{ar}**), 127.1 (**C_{ar}**), 128.5 (**C_{ar}**), 129.2 (**C_{ar}**), 130.3 (**C_{ar}**), 131.2 (**C_{ar}**), 132.4 (**C_{ar}**), 140.2 (**C_{ar}** or **C₂**), 156.8 (**C_{ar}** or **C₂**)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₂₅Cl₃N₃O₆S₂ [M+NH₄]⁺: 572.024487 found: 572.024296

2,2,2-trichloroethyl (6-(3-methoxyphenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (95):



MW:555.87 g.mol⁻¹

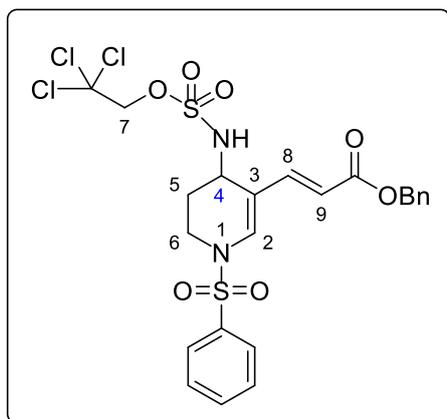
Following the general procedure **H** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **95** as a pale yellow oil (80 mg, 79%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.74-1.89 (m, 2H, **H₅**), 3.55-3.62 (m, 1H, **H₆**), 3.74 (s, 3H, **OMe**), 3.99-4.12 (m, 2H, **H_{6'}**, **H₄**), 4.57 (s, 2H, **CH₂-CCl₃**), 5.02 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz, **NH**), 5.43 (d, 1H, *J*= 3.9 Hz, **H₃**), 6.80 (s, 1H, **H_{ar}**), 6.87 (dd, 1H, *J*₁= 20.5 Hz, *J*₂= 7.3 Hz, **H_{ar}**), 7.18 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz, **H_{ar}**), 7.43-7.47 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.51-7.61 (m, 3H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.8 (**C₅**), 44.4 (**C₆**), 47.8 (**C₄**), 55.2 (**OMe**), 78.2 (**CH₂-CCl₃**), 93.4 (**CCl₃**), 113.1 (**C_{ar}**), 114.6 (**C_{ar}**), 115.4 (**C₃**), 120.1 (**C_{ar}**), 127.4 (**C_{ar}**), 129 (**C_{ar}**), 129.1 (**C_{ar}**), 133.2 (**C_{ar}**), 138.9 (**C_{ar}** or **C₂**), 139.4 (**C_{ar}** or **C₂**), 143.3 (**C_{ar}** or **C₂**), 159.1 (**C_{ar}** or **C₂**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₅Cl₃N₃O₆S₂ [M+NH₄]⁺: 572.024487 found: 572.024872

benzyl (E)-3-(1-(phenylsulfonyl)-4-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acrylate (**96**):



MW: 609.91 g.mol⁻¹

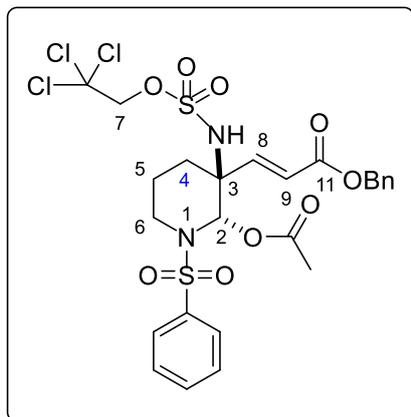
Following the general procedure **H** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (7/3) as eluent to give the product of C-H amination **96** as a colorless oil (20 mg, 25%) and the product of oxyamidation **97** as a pale white gum (22 mg, 25%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.54-1.62 (m, 1H, **H**₅), 2.41 (d, 1H, *J*= 16 Hz, **H**_{5'}), 3.10 (t, 1H, *J*= 13 Hz, **H**₆), 3.82 (d, 1H, *J*= 13 Hz, **H**_{6'}), 4.26-4.30 (m, 1H, **H**₄), 4.56 (s, 2H, CCl₃-CH₂), 4.71 (d, 1H, *J*= 4.7 Hz, **NH**), 5.06-5.15 (m, 2H, CH₂-Ph), 6.0 (d, 1H, *J*= 15.7 Hz, **H**₈ or **H**₉), 7.17-7.21 (m, 2H, **H**₈ or **H**₉, **H**_{ar}), 7.29-7.32 (m, 5H, **H**₂, **H**_{ar}), 7.50 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, **H**_{ar}), 7.60 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, **H**_{ar}), 7.73 (d, 2H, *J*= 7.4 Hz, **H**_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 26.5 (**C**₅), 38.4 (**C**₆), 45.1 (**C**₄), 66.4 (CH₂-Ph), 77.9 (CCl₃-CH₂), 93.3 (CCl₃), 112 (**C**₃), 114 (**C**₈ or **C**₉), 127 (**C**_{ar}), 128.2 (**C**_{ar}), 128.4 (**C**_{ar}), 128.6 (**C**_{ar}), 129.8 (**C**_{ar}), 134 (**C**_{ar}), 135.8 (**C**₂), 136 (**C**_{ar}), 137.1 (**C**_{ar}), 142.6 (**C**₈ or **C**₉), 166.9 (C-CO=O)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₃H₂₄Cl₃N₂O₇S₂ [M+H]⁺: 609.008503 found: 609.008148

benzyl (E)-3,2-acetoxy-1-(phenylsulfonyl)-3-(((2,2,2trichloroethoxy)sulfonyl)amino)piperidin-3-yl)acrylate (*trans*) (97):



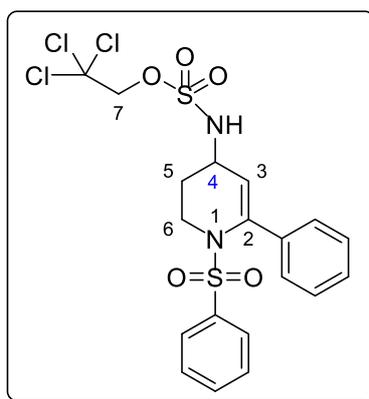
MW: 669.97 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.64 (s, 3H, CH₃-C=O), 1.75-1.81 (m, 2H, H₅), 2.15 (dt, 1H, *J*₁= 13 Hz, *J*₂= 5 Hz, H₄), 2.28-2.32 (m, 1H, H_{4'}), 2.91-2.98 (m, 1H, H₆), 3.70-3.74 (m, 1H, H_{6'}), 4.43-4.50 (m, 2H, CCl₃-CH₂), 5.07-5.20 (m, 2H, CH₂-Ph), 5.32 (s, 1H, NH), 6.34 (d, 1H, *J*= 17.2 Hz, H₈ or H₉), 6.52 (s, 1H, H₂), 7.01 (d, 1H, *J*= 17.2 Hz, H₈ or H₉), 7.26-7.35 (m, 5H, H_{ar}), 7.41-7.46 (m, 2H, H_{ar}), 7.51-7.55 (m, 1H, H_{ar}), 7.65-7.67 (m, 2H, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.4 (CH₃-C=O), 20.8 (C₅), 26.6 (C₄), 40.4 (C₆), 61.2 (C₃), 66.4 (CH₂-Ph), 78.2 (CCl₃-CH₂), 78.9 (C₂), 93 (CCl₃), 125.2 (C₈ or C₉), 127.4 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 133.3 (C_{ar}), 135.5 (C_{ar}), 137.9 (C_{ar}), 143.6 (C₈ or C₉), 165.2 (C-CO=O), 170.5 (CH₃-CO=O)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₅H₃₁Cl₃N₃O₉S₂ [M+NH₄]⁺: 686.056181 found: 609.008148

2,2,2-trichloroethyl (6-phenyl-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (98):



MW: 523.85 g.mol⁻¹

Following the general procedure **H** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **98** as a white solid (78 mg, 88%).

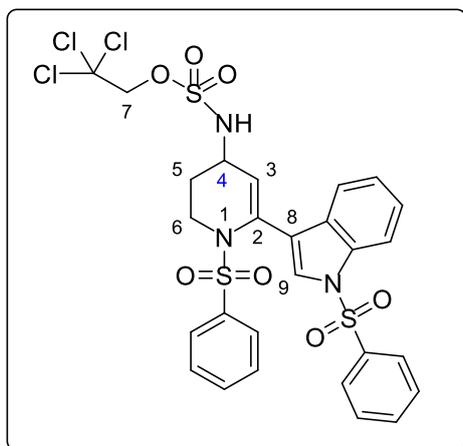
MP: 134°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.73-1.87 (m, 2H, **H**₅), 3.59 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz, **H**₆), 4.01-4.10 (m, 2H, **H**₆, **H**₄), 4.58 (s, 2H, **CH**₂-CCl₃), 4.78 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, **NH**), 5.40 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, **H**₃), 7.25-7.34 (m, 5H, **H**_{ar}), 7.46 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, **H**_{ar}), 7.58 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, **H**_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.7 (**C**₅), 44.4 (**C**₆), 47.9 (**C**₄), 78.2 (**CH**₂-CCl₃), 93.3 (CCl₃), 115.3 (**C**₃), 127.4 (**C**_{ar}), 127.6 (**C**_{ar}), 127.9 (**C**_{ar}), 128.9 (**C**_{ar}), 129.1 (**C**_{ar}), 133.2 (**C**_{ar}), 137.6 (**C**_{ar} or **C**₂), 139.3 (**C**_{ar} or **C**₂), 143.6 (**C**_{ar} or **C**₂)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₂₀Cl₃N₂O₅S₂ [M+H]⁺: 524.987373 found: 524.989861

2,2,2-trichloroethyl (1-(phenylsulfonyl)-6-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (99**):**



MW: 705.03 g.mol⁻¹

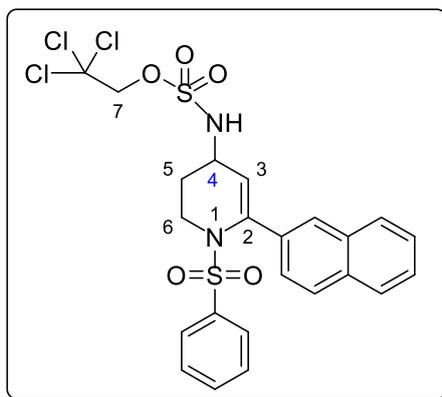
Following the general procedure **H** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (7/3) as eluent to give the compound **99** as a yellow oil (106 mg, 57%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.84-1.98 (m, 2H, **H₅**), 3.64-3.71 (m, 1H, **H₆**), 4.01-4.17 (m, 2H, **H_{6'}**, **H₄**), 4.58 (s, 2H, **CH₂-CCl₃**), 4.90 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, **NH**), 5.53-5.55 (m, 1H, **H₃**), 7.10 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, **H_{ar}**), 7.15-7.30 (m, 4H, **H_{ar}**), 7.35-7.58 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.62 (s, 1H, **H₉**), 7.87-7.92 (m, 3H, **H_{ar}**), 7.97-8 (m, 1H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 29 (**C₅**), 44 (**C₆**), 47.8 (**C₄**), 78.2 (**CH₂-CCl₃**), 93.4 (**CCl₃**), 113.5 (**C_{ar}**), 115.3 (**C₃**), 119.8 (**C₈**), 120.3 (**C_{ar}**), 123.7 (**C_{ar}**), 125 (**C_{ar}**), 125.8 (**C₉**), 126.9 (**C_{ar}**), 127.2 (**C_{ar}**), 128.8 (**C_{ar}**), 129.1 (**C_{ar}**), 129.4 (**C_{ar}**), 133.1 (**C_{ar}**), 134.1 (**C_{ar}**), 134.5 (**C_{ar}**), 135.3 (**C_{ar}**), 138.1 (**C_{ar}** or **C₂**), 138.9 (**C_{ar}** or **C₂**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₇H₂₈Cl₃N₄O₇S₂ [M+NH₄]⁺: 721.018022 found: 721.018128

2,2,2-trichloroethyl (6-(naphthalen-2-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (100**):**



MW: 575.90 g.mol⁻¹

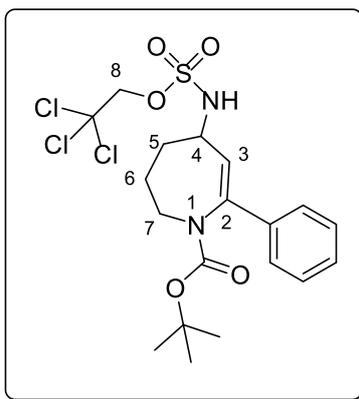
Following the general procedure **H** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **100** as an orange gum (65 mg, 81%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.78-1.92 (m, 2H, **H**₅), 3.62-3.69 (m, 1H, **H**₆), 4.04-4.16 (m, 2H, **H**₆, **H**₄), 4.59 (s, 2H, **CH**₂-CCl₃), 4.86 (d, 1H, $J = 8$ Hz, **NH**), 5.53 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, **H**₃), 7.37-7.58 (m, 8H, **H**_{ar}), 7.71-7.73 (m, 3H, **H**_{ar}), 7.79-7.81 (m, 1H, **H**_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.8 (**C**₅), 44.5 (**C**₆), 48 (**C**₄), 78.2 (**CH**₂-CCl₃), 93.4 (CCl₃), 115.8 (**C**₃), 125.5 (**C**_{ar}), 126.4 (**C**_{ar}), 126.5 (**C**_{ar}), 126.6 (**C**_{ar}), 127.4 (**C**_{ar}), 127.5 (**C**_{ar}), 127.7 (**C**_{ar}), 128.2 (**C**_{ar}), 129 (**C**_{ar}), 132.8 (**C**_{ar}), 133.2 (**C**_{ar}), 133.5 (**C**_{ar}), 135.1 (**C**_{ar} or **C**₂), 139.5 (**C**_{ar} or **C**₂), 143.6 (**C**_{ar} or **C**₂)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₃H₂₁Cl₃N₂O₅S₂ [M+H]⁺: 575.003023 found: 575.001080

tert-butyl 7-phenyl-5-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepine-1-carboxylate (101):



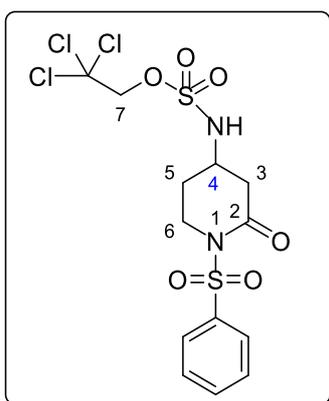
MW: 499.83 g.mol⁻¹

Following the general procedure **H** the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **101** as a colorless oil (35 mg, 38%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.73-1.87 (m, 2H, **H₅**), 3.59 (t, 1H, *J*= 9.6 Hz, **H₆**), 4.01-4.10 (m, 2H, **H_{6'}**, **H₄**), 4.58 (s, 2H, **CH₂-CCl₃**), 4.78 (d, 1H, *J*= 5.8 Hz, **NH**), 5.40 (d, 1H, *J*= 3.8 Hz, **H₃**), 7.25-7.34 (m, 5H, **H_{ar}**), 7.46 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, **H_{ar}**), 7.58 (t, 3H, *J*= 7.6 Hz, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.7 (**C₅**), 44.4 (**C₆**), 47.9 (**C₄**), 78.2 (**CH₂-CCl₃**), 93.3 (**CCl₃**), 115.3 (**C₃**), 127.4 (**C_{ar}**), 127.6 (**C_{ar}**), 127.9 (**C_{ar}**), 128.9 (**C_{ar}**), 129.1 (**C_{ar}**), 133.2 (**C_{ar}**), 137.6 (**C_{ar}** or **C₂**), 139.3 (**C_{ar}** or **C₂**), 143.6 (**C_{ar}** or **C₂**)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₂₆Cl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 499.062252 found: 499.062722

2,2,2-trichloroethyl (2-oxo-1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-yl)sulfamate (104):

MW: 465.74 g.mol⁻¹

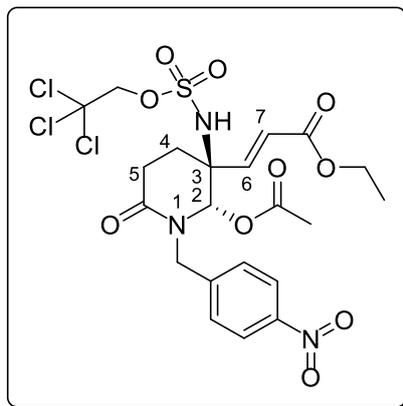
Following the general procedure **H** with enol phosphate ether the crude product was purified with flash chromatography on silice with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to give the compound **104** as a pale yellow solid gum (60 mg, 63%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.05-2.17 (m, 1H, **H₅**), 2.30-2.36 (m, 1H, **H_{5'}**), 2.54 (dd, 1H, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, **H₃**), 2.83 (dd, 1H, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, **H_{3'}**), 3.76-3.83 (m, 1H, **H₆**), 3.88-3.94 (m, 1H, **H₄**), 4.18-4.24 (m, 1H, **H_{6'}**), 4.62 (s, 2H, **CH₂-CCl₃**), 6 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, **NH**), 7.52-7.57 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.62-7.67 (m, 1H, **H_{ar}**), 8.01-8.03 (m, 2H, **H_{ar}**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 29.3 (**C₅**), 40 (**C₃**), 43.2 (**C₆**), 48.3 (**C₄**), 78.2 (**CH₂-CCl₃**), 93.4 (**CCl₃**), 128.6 (**C_{ar}**), 128.9 (**C_{ar}**), 134.1 (**C_{ar}**), 138.3 (**C_{ar}**), 167.6 (**N-C=O**)

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₃H₁₆Cl₃N₂O₆S₂ [M+H]⁺: 464.950988 found: 464.950963

ethyl (**E**)-3-(2-acetoxy-1-(4-nitrobenzyl)-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)piperidin-3-yl)acrylate (*trans*) (**105**):



MW: 616.84 g.mol⁻¹

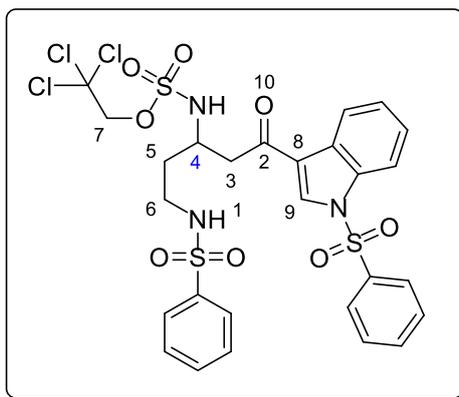
Following the general procedure **H** the crude product was purified with flash chromatography on silica with petroleum ether/ethyl acetate (1/1) as eluent to give the compound **XXX** as a pale yellow oil (38 mg, 83%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₃-CH₂), 2.12 (s, 3H, CH₃-C=O), 2.29-2.38 (m, 1H, H₄), 2.51-2.64 (m, 2H, H₅, H_{4'}), 2.71-2.78 (m, 1H, H₄), 4.11-4.18 (m, 2H, CH₃-CH₂), 4.27 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, N-CH₂-Ph), 4.53 (s, 2H, CH₂-CCl₃), 5.17 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, N-CH₂-Ph), 5.51 (s, 1H, NH), 5.79 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, H₆), 6.22 (s, 1H, H₂), 6.70 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, H₇), 7.48 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}), 8.20 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (CH₃-CH₂), 20.8 (CH₃-C=O), 25.6 (C₄), 28.2 (C₅), 48.3 (N-CH₂-Ph), 58.7 (C₃), 61.4 (CH₃-CH₂), 78.4 (CH₂-CCl₃), 81 (C₂), 92.8 (CCl₃), 124 (C_{ar}), 126.1 (C₆), 129.7 (C_{ar}), 140.5 (C₇), 143.2 (C_{ar}), 147.7 (C_{ar}), 164.6 (N-C=O), 168.6 (C=C-CO=O or CH₃-CO=O), 170.6 (C=C-CO=O or CH₃-CO=O)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₅Cl₃N₃O₁₀S [M+H]⁺: 616.032074 found: 616.032264

2,2,2-trichloroethyl (1-oxo-5-(phenylsulfonamido)-1-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)pentan-3-yl)sulfamate (108):



MW: 723.05 g.mol⁻¹

Spontaneous degradation of the product **99** in chloroform-d give the compound **108**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.87-2.04 (m, 2H, **H₅**), 3.11-3.37 (m, 2H, **H₆**), 3.36 (d, 2H, *J*= 4.5 Hz, **H₃**), 4.07-4.13 (m, 1H, **H₄**), 4.58-4.65 (m, 2H, **CH₂-CCl₃**), 5.06 (t, 1H, *J*= 6.5 Hz, **NH₁**), 6.34 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, **NH-SO₃**), 7.32-7.46 (m, 2H, **H_{ar}**), 7.49-7.64 (m, 6H, **H_{ar}**), 7.86 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, **H_{ar}**), 7.94-8.05 (m, 3H, **H_{ar}**), 8.24 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, **H_{ar}**), 8.33 (s, 1H, **H₉**)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 34.2 (**C₅**), 39.9 (**C₆**), 41.8 (**C₃**), 49.9 (**C₄**), 78.1 (**CH₂-CCl₃**), 93.5 (**CCl₃**), 113.2 (**C_{ar}**), 120.9 (**C₈**), 122.9 (**C_{ar}**), 125.2 (**C_{ar}**), 126.2 (**C_{ar}**), 127 (**C_{ar}**), 127.1 (**C_{ar}**), 127.3 (**C_{ar}**), 129.3 (**C_{ar}**), 129.8 (**C_{ar}**), 132.8 (**C_{ar}**), 132.9 (**C₉**), 134.8 (**C_{ar}**), 134.9 (**C_{ar}**), 137.3 (**C_{ar}**), 139.6 (**C_{ar}**), 194.8 (**C=O**)

7.Références bibliographiques

1. a) N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548-7564. b) D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 3455-3460. (c) R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 292-301. d) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599-4657.
2. a) T. Courant, G. Dagousset, G. Masson, *Synthesis*, **2015**, *47*, 1799-1826. b) Kuranaga, T.; Sesoko, Y.; Inoue, M. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 514-532.
3. M-X. Wang, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 6039-6049.
4. J. Christoffers, A. Mann, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 1014-1027.
5. R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, 1711-1713.
6. R. Matsubara, P. Vital, Y. Nakamura, H. Kiyohara, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9769-9784
7. B. Maji, S. Lakhdar, H. Mayr, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 5732-5740.
8. M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 292-293.
9. Y. X. Jia, J. Zhong, S. F. Zhu, C. M. Zhang, Q. L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5565-5567.
10. C. Lebéé, A. O. Kataja, F. Blanchard, G. Masson, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 8399-8402.
11. M. Movassaghi, D. S. Siegel, S. Han, *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 561-566.
12. J. C. P. Reyes, D. Romo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 6870-6873.
13. A. Madin, C. J. O'Donnell, T. Oh, D. W. Old, L. E. Overman, M. J. Sharp, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2934-2936.
14. L. Yang, Q. Y. Zheng, D. X. Wang, Z. T. Huang, M. X. Wang, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2461-2464.
15. L. Yang, D. X. Wang, J.Q. Pan, Q.Y. Zheng, Z. T., Huang, M. X. Wang, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 2628-2634.
16. L. Yang, C. H. Lei, D. X. Wang, Z. T. Huang, J. Zhu, M. X. Wang, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3918-3921.
17. S. Tong, X. Yang, D. X. Wang, L. Zhao, J. Zhu, M. X. Wang, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 6492-6497.
18. C. H. Lei, D. X. Wang, L. Zhao, J. Zhu, M. X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 4708.
19. C. H. Lei, D. X. Wang, J. Zhu, M. X. Wang, *Org. Chem. Front.*, **2014**, *1*, 909-913.
20. L. He, H. B. Liu, L. Zhao, D. X. Wang, M. X. Wang, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 523-531.
21. H. Liu, G. Dagousset, G. Masson, P. Retailleau, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4598-4599.
22. R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4003-4018.
23. Y. Wada, N. Nishida, N. Kurono, T. Ohkuma, K. Orito, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4320-4327.
24. G. Satyanarayana, M. E. Maier, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 1745-1749.
25. a) S. Nukui, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4965-4968. b) Y. Sato, S. Nukui, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 371-382. c) S. Nukui, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 398-404.
26. K. Kiewel, M. Tallant, G. A. Sulikowski, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 6621-6623.
27. a) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3558-3563. b) C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, L. L. Miller, G. V. Sebastiani, G. W. Francis *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 100-106.

28. K. S. A. Vallin, Q. Zhang, M. Larhed, D. P. Curran, A. Hallberg, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6639-6645.
29. N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 816-819.
30. G. K. Min, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5894-5906.
31. J. H. Rigby, R. C. Hughes, M. J. Heeg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7834-7835.
32. a) J. H. Rigby, M. E. Mateo, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10569-10582, b) S. E. Gibson, N. Guillo, R. J. Middleton, A. Thuilliez, M. J. Tozer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, **1997**, *1*, 447-456
33. S. S. Kinderman, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2045-2048.
34. a) T. J. Harrison, G. D. Dake, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 5023-5026; b) J. A. Kozak, R. D. Dake, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4221-4223.
35. T. J. Harrison, B. O. Patrick, G. D. Dake, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 367-370.
36. H. Zhou, W.-J. Chung, Y.-H. Xu, T.-P. Loh, *Chem. Commun.*, **2009**, *48*, 3472-3474.
37. N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, M.-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 278-281.
38. H. Wang, L.-N. Guo, X.-H. Duan, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4358-4361.
39. a) Y.-H. Xu, Y. K. Chok, T.-P. Loh, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 1822-1825 b) N. Gigant, I. Gillaizeau, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3304-3307 c) N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, R. Rey-Rodriguez, I. Gillaizeau *C. R. Chimie*, **2013**, *16*, 358-362.
40. a) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature*, **2011**, *473*, 470-477. b) K. Muller, C. Faeh, F. Diederich, *Science*, **2007**, *317*, 1881 - 1886. c) C. Alonso, E. M. de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 1847-1935.
41. a) D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071-1081. b) A. Mullard, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2013**, *12*, 87-90. c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 320. e) R. Filler, R. Saha, *Future Med. Chem.*, **2009**, *5*, 777.
42. a) P. Shah, A. D. Westwell, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2007**, *22*, 527-540. b) B. T. Chamberlain, V. K. Batra, W. A. Beard, A. P. Kadina, D. D. Shock, B. A. Kashemirov, C. E. McKenna, M. F. Goodman, S. H. Wilson, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 528-530
43. D. Uraguchi, K. Yamamoto, Y. Ohtsuka, K. Tokuhisa, T. Yamakawa, *Appl. Catal. A.*, **2008**, *342*, 137-143.
44. Y. Y. Yu, A. R. Ranade, G. I. Georg, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 3510-3518.
45. H. Jiang, C. Huang, J. Guo, C. Zeng, Y. Zhang, S. Yu, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 15158-15166.
46. Z. Feng, Q. Q. Min, H. Y. Zhao, J. W. Gu, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 7270-1274.
47. N. Surapanich, C. Kuhakarn, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 5943-5952.
48. Y. Li, H. Li, J. Hu, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 478-483.
49. M. C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3428-3431.
50. G. Caillot, J. Dufour, M.-C. Belhomme, T. Poisson, L. Grimaud, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 5887.
51. C. Feng, T. P. Loh, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 3458-3462.
52. L. Ling, K. Liu, X. Li, Y. Li, *ACS Catal.*, **2015**, *5*, 2458-2468.

53. C. Xu, J. Liu, W. Ming, Y. Liu, J. Liu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 9104-9109.
54. a) C. L. Sun, G. J. Li, Z. J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293-1314. b) I. Bauer, H. J. Knolker, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 3170-3387.
55. R. Rey-Rodriguez, P. Retailleau, P. Bonnet, I. Gillaizeau, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 3572-3575 et les références cités.
56. J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 650-382.
57. J. C. Fennewald, B. H. Lipshutz, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 1097– 1100.
58. N. Gigant, Thèse 2012, Université d'Orléans.
59. E. Mejia, A. Togni, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 521-527.
60. S. Bräse, K. Banert, *Organic Azides: Syntheses and Applications*, Wiley-VCH: Weinheim, **2010**.
61. P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 4905-4979.
62. a) J. P. Horwitz, J. Chua, M. Noel, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2076-2078. b) D. M. Huryn, M. Okabe, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1745-1768.
63. S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5188-5240.
64. a) P. Van den Steen, P. M. Rudd, R. A. Dwek, G. Opdenakker, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **1998**, *33*, 151-208. b) J. R. Bishop, M. Schuksz, J. D. Esko, *Nature*, **2007**, *446*, 1030-1037 c) C. J. Moody, G. J. Warrellow, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1990**, *1*, 2929 – 2936. d) C. M. Rojas, *Molecular Rearrangements in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2015.
65. R. A. Valiulin, S. Mamidyala, M. G. Finn, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 2740-2755.
66. K. Matcha, R. Narayan, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 7985-7989.
67. 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.
68. J. M. Lee, E. J. Park, S. H. Cho, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7824-7825.
69. S. Nocquet-Thibault, A. Rayar, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 1-7.
70. M. Tingoli, M. Tiecco, D. Chianelli, R. Balducci, A. Temperini, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6809-6813.
71. Y. V. Mironov, A. A. Sherman, N. E. Nifantiev, *Mendeleev Commun.*, **2008**, *18*, 241-243.
72. S. Akai, T. Okuno, M. Egi, T. Takada, H. Tohma, Y. Kita, *Heterocycles*, **1996**, *42*, 47-51.
73. P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 2579-2586.
74. D. Fernandez Gonzalez, J. P. Brand, J. Waser, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9457-9461.
75. W. Kong, E. Merino, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 5078-5082.
76. B. Zhang, A. Studer, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4548-4551.
77. S. D. Jong, D. G. Nosal, D. J. Wardrop, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 4067-4105.
78. A. Sharma, J. F. Hartwig, *Nature*, **2015**, *517*, 600-604.
79. H. Yin, T. Wang, N. Jiao, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 2302-2305.
80. L. Zhu, H. Yu, Z. Xu, X. Jiang, L. Lin, R. Wang, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1562-1565.
81. L. Xu, X. Q. Mou, Z. M. Chen, S. H. Wang, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 10676-10679.
82. X. Sun, X. Li, S. Song, Y. Zhu, Y. F. Liang, N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 6059-6066.

83. C. Plattner, M. Höfener, N. Sewald, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 545-547.
84. S. Naicker, A. Noujaim, Patent US4935503, **1990**.
85. a) F. Wang, X. Qi, Z. Liang, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 1881-1886; b) B. Zhang, A. Studer, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1790-1798; c) L. Huang, J. S. Lin, B. Tan, X. Y. Liu, *ACS Catal*, **2015**, *5*, 2826-2831.
86. a) A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1240-1243. b) G. Dagousset, A. Carboni, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4340-4343.
87. J. Waser, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8294-8295.
88. E. K. Leggans, T. J. Barker, K. K. Duncan, D. L. Boger, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1428-1431.
89. M. Sugiura, H. Hagio, R. Hirabayashi, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 12510-12517.
90. F. Amblard, J. H. Cho, R. F. Schinazi, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 4207-4220.
91. A. I. Olivia, U. Christmann, D. Font, F. Cuevas, P. Ballester, H. Buschmann, A. Torrens, S. Yenes, M. A. Pericàs, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1617-1619.
92. F. Fang, M. Vogel, J. V. Hines, S. C. Bergmeier, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 3080-3091.
93. S. Konda, P. Rao, S. Oruganti, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 63962-63965.
94. B. Neises, W. Steglich, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1978**, *17*, 522-524.
95. a) J. W. Daly, B. Witkop, T. Tokuyama, T. Nishikawa, I. L. Karle, *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 1128-1140. b) T. Nemoto, M. Yamaguchi, K. Kakugawa, S. Harada, Y. Hamada, *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 2547-2555. c) K. Shirokane, T. Wada, M. Yoritake, R. Minamikawa, N. Takayama, T. Sato, N. Chida, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 512-516.
96. F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1891**, *24*, 4162-4167.
97. W. Lwowski, Nitrene, *Interscience*, New York, 1970.
98. H. Kwart, A. A. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1950.
99. a) H. Kwart, A. A. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1951-1953. b) P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1543-1548. c) D. Mansuy, J.-P. Mahy, A. Dureault, G. Bedi, P. Battioni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 1161-1163.
100. a) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2742. b) R. S. Atkinson, M. J. Grimshire, B. J. Kelly, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 2875-2886.
101. R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6728-6729.
102. G. Dequirez, V. Pons, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 7384-7395.
103. J. Tao, L. M. Jin, X. P. Zhang, Beilstein. *J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, 1282-1289.
104. H. Lebel, C. Trudel, C. Spitz, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 7799-7801.
105. H. Lebel, C. Spitz, O. Leogane, C. Trudel, M. Parmentier, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5460-5463.
106. H. Wang, Y. Li, Z. Wang, J. Lou, Y. Xiao, G. Qiu, X. Hu, H. J. Altenbach, P. Liu, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 25287-25290.
107. R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1982**, 1400-1401.
108. a) C. G. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 598-600. b) C. G. Espino, P. M. When, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6935-6936.
109. a) A. Padwa, T. Stengel, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2137-2139. b) E. Levites-Agababa, E. Menhaji, L. N. Perlson, C. M. Rojas, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 863-865.

110. P. Dauban, L. Sanière, A. Tarrade, R. H. Dodd, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7707-7708.
111. R. Gupta, K. M. Sogi, S. E. Bernard, J. D. Decatur, C. M. Rojas, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1527-1530.
112. a) R. Lorpitthaya, Z.Z. Xie, J. L. Kuo, X. W. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 1561-1570. b) R. Lorpitthaya, K. B. Sophy, J. L. Kuo, X. W. Liu, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 1284-1287. c) R. Lorpitthaya, Z. Z. Xie, K. B. Sophy, J. L. Kuo, X. W. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 588-594.
113. D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2742-2753.
114. K. Guthikonda, P. M. When, B. J. Caliendo, J. Du Bois, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11331-11342.
115. S. Beaumont, V. Pons, P. Retailleau, R. H. Dodd, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1634-1637.
116. C. G. Espino, K. W. Fiori, M. K., J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15378-15379.
117. M. Nakanishi, C. Minard, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5792-5795.
118. a) N. Gigant, G. Dequirez, P. Retailleau, I. Gillaizeau, P. Dauban, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 90-94. b) Nicolas Gigant, 2011 Thèse de l'université d'Orléans.
119. K. A. Parker, W. Chang, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1785-1788.
120. D. N. Zalatan, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9220-9221.
121. N. Watanabe, H. Matsuda, H. Kuribayashi, S. Hashimoto, *Heterocycles*, **1996**, *42*, 537-542.
122. X. Zhang, H. Xu, C. Zhao, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 9799-9811.
123. P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, M. Moran, I. Nägeli, *J. Phys. Org. Chem.*, **1996**, *9*, 341-37.
124. H. lebel, C. Spitz, O. Leogane, C. Trudel, M. Parmentier, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5460-5463.
125. C. Lescot, B. Darses, F. Collet, P. Retailleau, P. Dauban, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 7232-7240.
126. a) P. Di Chenna, F. Robert-Peillard, P. Dauban, R. H. Dodd, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4503-4505. b) C. Fruit, F. Robert-Peillard, G. Bernardinelli, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2005**, *16*, 3484-3487.
127. R. Rey-Rodriguez, N. Gigant, B. Darse, P. Dauban, I. Gillaizeau **2016**, *publication en cours*.
128. J. Plowman, D. J. Dykes, V. L. Narayanan, B. J. Abbott, H. Saito, T. Hirata, M. R. Grever, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 862-867.
129. a) K. M. Allan, B. M. Stoltz *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 17270-17271. (b) Y.-C. Wu, M. Liron J. Zhu *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7148-7152. (c) S. Kwon, A. G. Myers *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 16796-16797.
130. K. M. Witherup, R. W. Ransom, A. C. Graham, A. M. Bernard, M. J. Salvatore, W. C. Lumma, P. S. Anderson, S. M. Pitzenberger, S. L. Varga, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6682-6685.
131. P. Mattei,, M.Boehringer, P. Di Giorgio, H. Fischer, M. Hennig, J. Huwyler, B. Koçer, B. Kuhn, B. M. Loeffler, A. MacDonald, R. Narquizian, E. Rauber, E. Sebokova, U. Sprecher *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1109-1113.
132. D. Mousset, I. Gillaizeau, A. Sabatié, P. Bouyssou, G. Coudert, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5993-5999 et résultats non publiés.
133. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego *Purification of Laboratory Chemicals*, Third Edition, Pergamon Press, **1988**.
134. H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
135. I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13404-13405

136. Y. Jia, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2401-2404

Romain REY-RODRIGUEZ

Fonctionnalisation directe de liaison C-H d'énamides Métallo-catalysée

Résumé :

L'objectif de cette thèse de doctorat a été la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse pour la fonctionnalisation directe de liaison C-H d'énamide via des réactions métallo-catalysées ou métallo-assistées dans des processus chimio-, régio- et éventuellement énantiosélectifs.

Dans un premier temps, nous avons développé la trifluorométhylation d'énamide sélectivement en position C₃ via une catalyse au Fe(II) impliquant l'utilisation de nouvelles sources de fluor (réactif de Togni II) et dont le mécanisme radicalaire a pu être mis en avant.

Dans un second temps, deux nouvelles méthodes de synthèse impliquant l'utilisation de Fe(II) et Fe(III) ont pu être mises au point pour l'azidation sélective en position C₂ ou C₃ d'énamide via la difonctionnalisation de ces composés. La synthèse de β-azido alcools ou α-azido esters a ainsi pu être effectuée avec un contrôle diastéréosélectif pour les composés *trans*.

Par la suite, l'étude de la réactivité des nitrènes sur des substrats énamides a permis de mettre au point et de valoriser les réactions d'oxyamidation et de C-H amination via l'insertion sélective de ces nitrènes respectivement sur la double liaison C=C ou bien en position C₄ d'énamide. La compétition entre ces deux réactions a alors pu être associée à la nature des substituants présents sur les substrats de départ et plusieurs énamides γ-aminés ainsi que des β-amino éthers ont pu être synthétisés.

Mots-clés : énamide, liaison C-H, métallo-catalysée, trifluorométhylation, azidation, nitrènes, oxyamidation, C-H amination

Metal-Catalysed direct C-H Functionalization of enamides

Abstract:

The aim of this Ph.D thesis was the development of new synthetic methods for the metal-catalysed direct CH functionalization of enamide with chemo-, regio- and possible enantioselectivity.

First, we have developed a C₃-selective trifluoromethylation of enamide with Fe (II) catalyst involving new sources of fluoride (Togni's reagent II) with a radical mechanism

Secondly, two new synthetic methods with Fe(II) and Fe(III) were promoted for the selective azidation of enamides respectively at C₂ and C₃ position involving difunctionalization of the C=C double bond. β-azido alcohols and α-azido esters were then synthesized by controlling the diastereoselectivity for the *trans* isomer.

Finally, studies on the reactivity of nitrenes on enamides allowed us to develop oxyamidation reaction and CH amination with a selective insertion of nitrenes respectively on the double bond C=C or at C₄ position. The outcome of the reaction is highly substrate-dependent and several γ-amino enamides and β-amino ethers have been synthesized.

Keywords: enamide, direct C-H functionalization, metal-catalyzed, trifluoromethylation, azidation, nitrenes, oxyamidation, C-H amination



ICOA
Université d'Orléans, Pôle de chimie
BP 6759, Rue de Chartres
45067 Orléans cedex 2



Romain REY-RODRIGUEZ

Fonctionnalisation directe de liaison C-H d'énamides Métallo-catalysée

Résumé :

L'objectif de cette thèse de doctorat a été la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse pour la fonctionnalisation directe de liaison C-H d'énamide via des réactions métallo-catalysées ou métallo-assistées dans des processus chimio-, régio- et éventuellement énantiosélectifs.

Dans un premier temps, nous avons développé la trifluorométhylation d'énamide sélectivement en position C₃ via une catalyse au Fe(II) impliquant l'utilisation de nouvelles sources de fluor (réactif de Togni II) et dont le mécanisme radicalaire a pu être mis en avant.

Dans un second temps, deux nouvelles méthodes de synthèse impliquant l'utilisation de Fe(II) et Fe(III) ont pu être mises au point pour l'azidation sélective en position C₂ ou C₃ d'énamide via la difonctionnalisation de ces composés. La synthèse de β-azido alcools ou α-azido esters a ainsi pu être effectuée avec un contrôle diastéréosélectif pour les composés *trans*.

Par la suite, l'étude de la réactivité des nitrènes sur des substrats énamides a permis de mettre au point et de valoriser les réactions d'oxyamidation et de C-H amination via l'insertion sélective de ces nitrènes respectivement sur la double liaison C=C ou bien en position C₄ d'énamide. La compétition entre ces deux réactions a alors pu être associée à la nature des substituants présents sur les substrats de départ et plusieurs énamides γ-aminés ainsi que des β-amino éthers ont pu être synthétisés.

Mots-clés : énamide, liaison C-H, métallo-catalysée, trifluorométhylation, azidation, nitrènes, oxyamidation, C-H amination

Metal-Catalysed direct C-H Functionalization of enamides

Abstract:

The aim of this Ph.D thesis was the development of new synthetic methods for the metal-catalysed direct CH functionalization of enamide with chemo-, regio- and possible enantioselectivity.

First, we have developed a C₃-selective trifluoromethylation of enamide with Fe (II) catalyst involving new sources of fluoride (Togni's reagent II) with a radical mechanism

Secondly, two new synthetic methods with Fe(II) and Fe(III) were promoted for the selective azidation of enamides respectively at C₂ and C₃ position involving difunctionalization of the C=C double bond. β-azido alcohols and α-azido esters were then synthesized by controlling the diastereoselectivity for the *trans* isomer.

Finally, studies on the reactivity of nitrenes on enamides allowed us to develop oxyamidation reaction and CH amination with a selective insertion of nitrenes respectively on the double bond C=C or at C₄ position. The outcome of the reaction is highly substrate-dependent and several γ-amino enamides and β-amino ethers have been synthesized.

Keywords: enamide, direct C-H functionalization, metal-catalyzed, trifluoromethylation, azidation, nitrenes, oxyamidation, C-H amination

ICOA

**Université d'Orléans, Pôle de chimie
BP 6759, Rue de Chartres
45067 Orléans cedex 2**