



Développement de nouvelles méthodes d'amination intermoléculaire d'énamides par transfert de nitrènes catalysé par le rhodium

Gregory Jestin

► To cite this version:

Gregory Jestin. Développement de nouvelles méthodes d'amination intermoléculaire d'énamides par transfert de nitrènes catalysé par le rhodium. Autre. Université d'Orléans, 2018. Français. NNT : 2018ORLE2066 . tel-03010330

HAL Id: tel-03010330

<https://theses.hal.science/tel-03010330>

Submitted on 17 Nov 2020

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 :
Grégory JESTIN

soutenue le : **07 Décembre 2018**

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

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Développement de nouvelles méthodes
d'amination intermoléculaire d'énamides par
transfert de nitrènes catalysé par le rhodium**

THÈSE dirigée par :

Mme Isabelle GILLAIZEAU Professeur, ICOA, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

M. Thierry CONSTANTIEUX Professeur, iSm2, Marseille

M. Maxime VITALE Chargé de recherche, CNRS, ENSCP, Paris

JURY

M. Thierry CONSTANTIEUX Professeur, iSm2, Marseille

M. Philippe DAUBAN Directeur de recherche, CNRS, ICSN

M. Laurent EL KAIM Professeur, ENSTA ParisTech, Paris

Mme Isabelle GILLAIZEAU Professeur, ICOA, Université d'Orléans

M. Julien POTHIER Docteur, Associate Director Principal

Scientist, Idorsia Pharmaceuticals Ltd.

M. Maxime VITALE Chargé de recherche, CNRS, ENSCP, Paris

Remerciements

Le présent travail a été effectué au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique de l'Université d'Orléans. Je remercie tout particulièrement M. Olivier Martin et M. Pascal Bonnet, ancien et actuel directeur de l'institut, pour m'avoir permis d'y effectuer ma thèse dans d'excellentes conditions.

Je remercie également l'Agence Nationale de la Recherche pour le financement de ma thèse.

Je remercie tout particulièrement Monsieur Thierry Constantieux, Professeur à l'Institut des sciences moléculaires de Marseille, ainsi que Monsieur Maxime Vitale, Chargé de recherche au CNRS - ENSCP - Chimie ParisTech, pour avoir accepté de juger mon travail.

Je remercie vivement Monsieur Laurent El Kaim, Professeur à l'ENSTA ParisTech, M. Julien Pothier, Associate Director Principal Scientist chez Idorsia Pharmaceuticals Ltd, ainsi que M. Philippe Dauban, directeur de recherche à l'ICSN, de m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury.

J'adresse mes remerciements au Professeur Isabelle Gillaizeau pour avoir dirigée cette thèse, de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et de m'avoir fait confiance pendant ces trois ans.

Je tiens également à remercier l'ensemble du personnel de l'ICOA qui m'ont permis de travailler dans de très bonnes conditions, tant sur l'aspect administrative avec le travail et la disponibilité de Marie - Madelaine Le Floch, Yann Vital, Sophie Nicourt et Christophe Dubois, que sur l'aspect scientifique avec le travail de Pascal Bouyssou, entre autres, pour le maintien d'un service RMN efficace ; et Cyril Colas pour sa disponibilité et son excellent travail pour les analyses de masse.

Je remercie tout particulièrement Nathalie Percina et Angeline Noireau pour l'aide précieuse qu'elles m'ont apportée et l'excellent travail qu'elles ont effectué pour mes différentes séparations chirales.

Dédicace spéciale à Coralie Chat, pour sa bonne humeur et son travail hors pair au magasin (ou presque ; on ne parlera pas de l'éthanol !). Un vrai plaisir de pouvoir discuter avec quelqu'un plein d'enthousiasme en allant chercher les bouteilles de solvants tôt le matin.

Bien sûr, je remercie mes collègues du labo 5 présent depuis le début de cette thèse. Merci à vous Sylvain, Loïc et Romain S. pour ces moments de fou rire, et ces discussions philosophiques d'un haut niveau intellectuel. Un réel plaisir d'avoir fait votre connaissance et d'avoir pu travailler à vos côtés tout au long de cette thèse. Merci notamment à Romain d'avoir pris de son temps pour relire ce manuscrit. Je remercie également Iryna, Suman et Volodymyr, la relève du labo 5. Bien que nous

n'ayons pu travailler ensemble très longtemps, ce fut un plaisir de faire votre connaissance et d'avoir des discussions en anglais, qu'elles soient scientifiques ou culturelles ! Je remercie également Margaux, ex-stagiaire du labo 5, pour sa bonne humeur et ses qualités exceptionnelles de pâtissière.

Je remercie tous les stagiaires passés au labo 5, notamment Camille Bermejo, Clara Goujon et Romane Manguin, qui ont été de superbes stagiaires. Tout particulièrement, je remercie Romane pour son travail exemplaire accompli à mes côtés durant son passage au labo 5. Outre une très bonne chimiste, tu es une personne enthousiaste et pleine d'énergie, et ce fut un vrai plaisir de travailler avec toi. Je remercie également Claire Baudoin, Camille Farault, Louison Morin, Alice Rodriguez et Irène Tran qui ont travaillé avec moi pendant ces trois années. Leur motivation pour découvrir le monde de la chimie et leur bonne humeur a rendu cette expérience d'encadrement de lycéens très agréables.

Je remercie spécialement Marion G. pour sa bonne humeur, sa joie de vivre et ses précieux conseils pour la correction de cette thèse. Bien que tu ne sois pas restée très longtemps à l'ICOA, plus qu'une collègue tu es devenue une très bonne amie, et c'est un vrai plaisir pour moi !!!

Je tiens également à remercier Célia pour son entrain, sa joie de vivre, son ouverture d'esprit et surtout pour toutes les discussions que nous avons eu pendant ces quelques années ! Je suis vraiment content de te connaître, et ces trois ans n'auraient pas été les mêmes sans toi.

C'est également un vrai plaisir de pouvoir travailler au quotidien en côtoyant des personnes formidables, tant sur l'aspect scientifique que social et humain. Ainsi, je voudrai remercier les différents doctorants, post-doctorants ou stagiaires passés et présents de l'ICOA, entre autres, Romain R., Anthony, Alizée, Joseph, Maxime, Benjamin, Fanny, Doina, Giuliano, Matthieu D., Matthieu P., Floris, Vincent G., Vincent H., Mazarine, Adrien, Thibault, Samir, Florian, Ghazi, Nicolas.

Je souhaite également remercier tous mes amis externes à l'ICOA avec qui j'ai pu passer de très bons moments, me permettant de penser à autres choses que le travail. Ainsi je remercie Marion K., Amélie, Loïc Z., notamment pour le temps qu'il a pris pour relire ma thèse, Quentin et Yvain, notamment pour ces superbes vacances en Italie plein de bons moments en votre compagnie, et enfin Elodie et Marion B. pour tous ces formidables moments passés avec vous à Paris. Une vraie bouffée d'oxygène toutes ces sessions théâtres, Escape Game ou autres resto' ! (Sauce saté !!!!)

Pour finir, je souhaiterai remercier ma famille en commençant par mes frères et ma sœur : Christophe, Caroline, Anthony, Kévin, Frédéric, Dylan et Yohann. Toujours un vrai plaisir de rentrer chez soi, et de les retrouver pour de bons moments. Bien sûr, je vous remercie infiniment, Papa et Maman, pour votre générosité et votre soutien indéfectible durant ces longues années d'études. Je vous suis tellement reconnaissant d'être toujours là pour moi, et c'est pourquoi je vous dédie ce travail.

Tables des matières

Remerciements	iii
Tables des matières	v
Listes des abréviations	viii
Préambule	1
Introduction générale	3
Chapitre 1 - Intérêt des molécules azotées : du développement des réactions d'amination à l'utilisation des nitrènes	5
I. Les molécules azotées : intérêt biologique et formation de liaisons C-N	6
1. Par substitution sur des amines ou des amides	7
2. Par réduction de : nitriles, azotures, nitro-alcanes, amides, oximes	8
3. Par amination réductrice	11
4. Par addition 1,2 et réduction d'oxime	12
5. Par acylation et hydrolyse : synthèse de Gabriel	13
6. Par photocatalyse	13
7. A partir de 1,4 – dicétones : obtention de pyrroles par synthèse de Paal-Knorr	15
8. A partir d'une α -amino cétone : synthèse de Knorr	16
9. A partir de β -cétoester et d' α -halocétone : synthèse de Hantzsch	16
10. A partir d'un aldéhyde et d'un β -cétoester : synthèse de Hantzsch pour la formation de dihydropyridines	17
11. A partir d'hydrazines : synthèse de Fischer pour l'obtention d'indoles	17
12. Par des réactions de réarrangement	19
II. Nitrènes et métaux de transition : méthode efficace d'amination de liaisons C - H	20
1. Introduction	20
2. Préparation de précurseurs de nitrènes	24
a. Les haloamines	24
b. Les azotures	25
c. Les N-sulfonyloxycarbamates	26
d. Les iminoiodanes	27
3. Application des nitrènes métalliques	29
a. Réactions d'aziridination par transfert de nitrènes métallocatalysé	29
b. Réactions d'oxyamidation par transfert de nitrènes	37
b.1. Selon un processus intramoléculaire	37
b.2. Selon un processus intermoléculaire	42

Chapitre 2 – Fonctionnalisation de doubles liaisons carbone – carbone d’énamides par transfert catalytique de nitrènes : Réaction d’oxyamidation	47
I. Les énamides : une fonction réactive et porteuse d’intérêt	48
1. Intérêt et réactivité des énamides	48
2. Méthodes de mono et difonctionnalisation d’énamides assistées par des métaux de transition	52
a. Mono - fonctionnalisation intramoléculaire en position C ₂ ou C ₃ d’énamides.....	52
b. Mono - fonctionnalisation intermoléculaire en position C ₂ ou C ₃ d’énamides	54
c. Difonctionnalisation intra et intermoléculaire de liaisons C(sp ²)-H d’énamides	61
II. Oxyamidation d’énamides : Résultats	66
1. Présentation du projet	66
2. Synthèse des énamides	67
3. Champ d’application.....	70
a. Modèles substitués par des noyaux aromatiques non hétérocycliques (substitués ou non)	71
b. Modèles substitués par des hétérocycles aromatiques.....	75
c. Modèles substitués par des chaînes diversement fonctionnalisées	78
d. Modèles dont le noyau énamide varie	80
4. Mécanisme postulé pour l’oxyamidation d’énamides par transfert catalytique de nitrène	82
5. Réactions de cyclisation en milieu acide.....	84
a. Selon une réaction de type Pictet - Spengler	84
b. Par addition d’un nucléophile.....	92
6. Développement d’une version monotope.....	96
7. Autres réactions de post-fonctionnalisation.....	99
a. Par addition d’hydrure : obtention de 5 - amino -2- pipéridinone.....	99
b. Par déprotection du sulfamate	100
8. Oxyamidation énantiosélective	101
III. Conclusion et perspectives	107
Chapitre 3 – Fonctionnalisation d’énamides substitués en C ₂ ou C ₃ : réaction de C(sp ³) – H amination allylique.....	110
I. Etat de l’art des réactions d’amination par insertion C - H.....	112
1. Selon un processus intramoléculaire.....	112
2. Selon un processus intermoléculaire.....	123
II. Amination allylique intermoléculaire de liaisons C(sp ³) – H d’énamides cycliques substitués en position C ₂ ou C ₃	135
1. Contexte et présentation du projet	135

2. Mise au point de la réaction	137
3. Synthèse des énamides substitués en position C ₂ ou C ₃	140
4. Champ d'application	145
a. Réaction d'amination intermoléculaire de la liaison C(sp ³) – H allylique d'énamides substitués en position C ₂	145
b. Réaction d'amination C(sp ³) – H allylique intermoléculaire d'énamides substitués en position C ₃	149
c. Réaction d'amination allylique intermoléculaire et diastéréosélective de liaisons C(sp ³) – H d'énamides substitués en position C ₂ ²³⁶	151
5. Etudes mécanistiques	154
a. Mécanisme d'insertion sur la liaison C(sp ³) – H allylique d'énamides substitués	154
b. Etude de la chimiosélectivité	156
6. Réactions de post - fonctionnalisation	159
a. Déprotection des groupements protecteurs	159
b. Réactions de cyclisation	160
c. Synthèse de composés tri-aminés : C(sp ³)-H – amination et oxyamidation	161
7. Approche d'une réaction d'amination intramoléculaire d'énamides	165
III. Conclusion et perspectives	172
Conclusion générale	175
Références bibliographiques	179
Partie expérimentale	187
Résumé :	412

Listes des abréviations

APTS.H ₂ O	Acide para-toluènesulfonique mono hydraté
[(cod)Ir(OMe)] ₂	Dimère de (1,5-Cyclooctadiène)(methoxy)iridium(I)
ABX	Azidobenziodoxolone
Azir.	Aziridine
bmim	1-Butyl-3-methylimidazolium
Boc	tert-Butoxycarbonyle
Boc ₂ O	Dicarbonate de di-tert-butyle
CAN	Nitrate d'ammonium de cérium (IV)
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
DCM	Dichlorométhane
DEDL	Détecteur évaporatif à diffusion de lumière
DEL	Diode électroluminescente
DfsNH ₂	2,6-difluorophénylesulfamate
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
DiBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIEA	N,N-Diisopropyléthylamine
DLP	Peroxyde de lauroyle
DMA	Diméthylacétamide
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DMSO (-d ₆)	Diméthylsulfoxyde (deutéié)
DOS	Diversity Oriented Synthesis
DPPA	Azoture de diphénylphosphoryle
DPP-IV	dipeptidyl peptidase-IV
dr	ratio diastéréoisomérique
e.g.	Par exemple
ee	excès énantiomérique
EI	Impact Electronique
EP	Ether de pétrole
ESI	Ionisation par électronébuliseur (<i>Electrospray Ionization</i>)
EuPA	Acétate d'Eupalmerine
EWG	Electron Withdrawing Group (Groupement électroattracteur)
FDA	U.S Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Product (BPF = Bonnes pratiques de fabrication)
Hex	Hexyle
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (HO : Haute Occupée)
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration (concentration inhibitrice médiane)
Ins.	Insertion
iPrOAc	Acétate d'isopropyle

IR	Infrarouge
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (BV : Basse Vacante)
MS	Molecular Sieves (Tamis moléculaire)
MW	Micro-ondes
NaHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NBS	N-bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu ₄ Ni	Iodure de tétrabutylammonium
<i>n</i> -BuLi	Butyllithium
NH ₂ Tces	2,2,2-trichloroéthoxysulfonamide
NIS	N-Iodosuccinimide
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium(II)
PhI(OPiv) ₂	Bis(tert-butylcarbonyloxy)iodobenzène
PhNTf ₂	N-Phényl-bis(trifluorométhanesulfonimide)
PivOH	Acide pivalique
PMB	4-méthoxybenzyléther
R _f	Rapport frontal (CCM)
Rh ₂ (esp) ₂	Bis[rhodium(acide α,α,α',α'-tétraméthyl-1,3-benzènedipropionique)]
Rh ₂ (espn) ₂ Cl	Bis[rhodium(chloro-α,α,α',α'-tétraméthyl-1,3-benzène dipropanamidate)]
Rh ₂ (pfb) ₄	Dirhodium(II) Tetrakis(perfluorobutyrate)
Rh ₂ (R-bnp) ₄	Dirhodium tétrakis[R-binaphthol phosphate]
Rh ₂ (S-1,2-NTTL) ₄	Dirhodium(II) tetrakis[N-(1,2-naphthaloyl)-(S)-tert-Leucinate]
Rh ₂ (S-BTPCP) ₄	Tetrakis[(S)-(+)-[(1S)-1-(4-bromophenyl)-2,2-diphenylcyclopropanecarboxylato]dirhodium(II)]
Rh ₂ (S-NTA) ₄	Bis[rhodium((S)-N-1,8-naphthoylalanine)]
Rh ₂ (S-NTA) ₄	Dirhodium tétrakis[N-(1,8-naphthoyl)-alanine]
Rh ₂ (S-NTTL) ₄	Dirhodium(II) tetrakis[N-(1,8-naphthoyl)-(S)-tert-Leucinate]
Rh ₂ (S-PTA) ₄	Dirhodium(II) tetrakis[N-naphthoyl-(S)-methylalaninate]
Rh ₂ (S-PTAD) ₄	Tetrakis[(S)-(+)-(1-adamantyl)-(N-phthalimido)acetato]dirhodium(II)
Rh ₂ (S-ptpa) ₄	Dirhodium Tetrakis[N-phthaloyl-(S)-phenylalaninate]
Rh ₂ (S-PTTL) ₄	Dirhodium (II) Tetrakis[N-phthaloyl-(S)-tert-leucinate]
Rh ₂ (tfacam) ₄	Rh ₂ (CF ₃ CONH) ₄
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SDS	dodécylsulfate de sodium
SES-N ₃	Azoture de 2-(Triméthylsilyl)éthanesulfonyle
SFC	Chromatographie en phase supercritique
Super – Hydride®	Triéthylborohydrure de lithium
TA	Température ambiante
TCE	Tétrachloroéthane
TDAE	Tétrakis(diméthylamino)éthylène
TDAE	Tétrakis(diméthylamino)éthylène
T _f	Température de fusion
TFAA	Anhydride trifluoroacétique

TFE	2,2,2-trifluoroéthanol
TfOH	Acide triflique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
TON	Turn Over Number (mole substrat/mole catalyseur)
TPFPP	tétrakis(pentafluorophényl)porphyrine
TPP	Tétraphénylporphyrine
UV	Ultraviolet

Préambule

Entre 1950 et 2010, l'espérance de vie a progressé de plus de vingt ans en France et de quinze ans au niveau mondial, et atteint actuellement une moyenne mondiale de 70.5 ans.^{1,2,3} Cette progression fulgurante s'explique d'une part par les améliorations sanitaires et le développement économique des pays en voie de développement, mais également par la découverte de nouveaux médicaments permettant de réduire considérablement la mortalité due à ces maladies. Parmi celles – ci, on peut citer le VIH (cause d'une mortalité importante en Afrique lors de l'épidémie débutée dans les années 80), les maladies cardiovasculaires ou encore les cancers. Ainsi, les industries pharmaceutiques dans le monde ont orienté leurs axes de recherche pour combattre ces maladies toujours difficiles à éradiquer. C'est avec succès que la recherche en chimie médicinale continue d'avancer avec 55 médicaments acceptés par la FDA en 2018 principalement des anti-cancéreux,⁴ et 46 en 2017.

Dans le but de continuer sur cette lancée, il est nécessaire de trouver rapidement de nouveaux « lead » dans les différents domaines thérapeutiques (oncologie, maladies cardiovasculaires, maladies orphelines, etc.), permettant ainsi d'améliorer l'espérance de vie des malades (estimées à 90 ans pour les pays les plus développés d'ici 2050). Plusieurs méthodes et outils alors été développés afin de faciliter la découverte de nouveaux « lead », qui conduiraient potentiellement à de nouveaux médicaments. Il existe notamment le docking moléculaire en drug design,⁵ la mise en place d'une chimiothèque nationale⁶ en 2003 accessible aux entreprises pharmaceutiques, ou encore la synthèse divergente (*Diversity Oriented synthesis*, DOS)⁷ consistant à synthétiser une multitude de petites molécules à forte diversité structurale. Cette dernière méthode est particulièrement efficace, notamment lorsqu'elle est utilisée en supplément de la chimie combinatoire (synthèse de nombreuses molécules avec une faible diversité structurale)⁸ pour la réalisation de réactions multicomposants.

Enfin, avec les nouvelles réglementations de ces dernières décennies sur l'hygiène et la sécurité de la confection des médicaments (GMP, pharmacovigilance...),^{9,10} et le fort contrôle sur ces

¹ PlanetScope - Stat. En Temps Réel, **2018**

² V. Kontis, J. E. Bennett, C. D. Mathers, G. Li, K. Foreman, M. Ezzati, *The Lancet*, **2017**, 389, 1323–1335

³ Ined - Inst. Natl. D'études Démographiques, **2014**

⁴ US Food Drug Adm., **2018**

⁵ J. de Ruyck, G. Brysbaert, R. Blossey, M. F. Lensink, *Adv. Appl. Bioinforma. Chem. AABC*, **2016**, 9, 1–11

⁶ *Chim. Natl.*, **2018**

⁷ W. R. J. D. Galloway, A. Isidro-Llobet, D. R. Spring, *Nat. Commun.*, **2010**, 1, 80

⁸ K. M. G. O'Connell, W. R. J. D. Galloway, D. R. Spring, *Divers.-Oriented Synth.*, **2013**, 1–26

⁹ Ministère Solidar. Santé, **2016**

¹⁰ ANSM - Agence Natl. Sécurité Médicam. Prod. Santé, **2018**

derniers pour éviter tous problèmes ayant déjà eu lieu par le passé (*i.e* thalidomide¹¹ un agent tératogène), les industries pharmaceutiques ont besoin d'avoir accès à des nouvelles méthodes de synthèse idéales¹² (*e.g.* économie d'atome, limitation des réactifs classifiés indésirables, économie d'énergie...).

Ainsi, en associant la DOS et le développement de nouveaux protocoles de synthèse, il devient possible d'accéder à de nouvelles et nombreuses petites molécules potentiellement bioactives. Ces nouvelles méthodes doivent être efficaces, peu coûteuses, permettre éventuellement de fonctionnaliser des liaisons difficiles d'accès avec celles déjà existantes, et doivent être « vertes » autant que possible (catalyse, solvant peu polluant, forte économie d'atome...). C'est pourquoi de nombreuses équipes de recherche travaillent sur le développement de nouvelles petites molécules d'intérêt.

¹¹ N. Vargesson, *Birth Defects Res.*, **2015**, *105*, 140–156

¹² V. K. Ahluwalia, M. Kidwai, *New Trends Green Chem.*, **2004**, 5–14

Introduction générale

En chimie médicinale, l'importance des molécules hétérocycliques n'est plus à démontrer, puisque de nombreuses molécules naturelles et / ou bioactives possèdent très souvent un hétérocycle. Que ce soit des hétérocycles oxygénés, soufrés ou encore azotés, il est tout aussi intéressant de pouvoir les synthétiser et moduler leur structure. Tout particulièrement, il est essentiel de pouvoir synthétiser des molécules azotées, par la présence ubiquitaire de l'atome d'azote dans le monde du vivant.

Dans ce contexte, les réactions de formation de liaisons carbone-azote constituent un outil important en synthèse et le développement de méthodes performantes pour y accéder reste un défi synthétique pour les chimistes. Ainsi, l'utilisation des métaux de transition a offert de nouvelles perspectives permettant d'accéder à des molécules plus complexes difficiles d'accès jusqu'alors. Depuis quelques années, les réactions d'amination catalysées par les métaux de transition connaissent un intérêt croissant, et l'application de cette stratégie de manière intermoléculaire apparaît comme une approche puissante pour la synthèse de motifs aminés d'intérêt en chimie médicinale impliquant le contrôle de la régio- et éventuellement de la stéréosélectivité.

Ainsi, au cours de cette thèse, fort des résultats précédents obtenus au sein de notre équipe, nous nous sommes focalisés sur le développement de méthodes innovantes d'amination intermoléculaires rapides et efficaces d'énamides, conduisant à des structures diaminées variées. Dans un premier chapitre, l'importance des fonctions azotées et les principales réactions d'amination seront présentées. Au cours de celui-ci, l'intérêt des réactions d'amination par transfert catalytique de nitrènes sur des liaisons $C(sp^2)=C(sp^2)$ (aziridination, oxyamidation) sera discuté suivant une étude bibliographique plus approfondie.

Dans un second temps, et après une brève introduction bibliographique sur la structure et la réactivité du motif énamide, les résultats de fonctionnalisation diastéréosélective de liaisons $C(sp^2)=C(sp^2)$ d'endo-énamides seront présentés, permettant de conduire à des composés hétérocycliques non aromatiques 1,2-diaminés. Une valorisation de ces composés sera également proposée par l'obtention de polycycles 1,2-diazotés originaux. Les résultats d'une étude sur l'oxyamidation énantiosélective seront également discutés (**Schéma 1**).

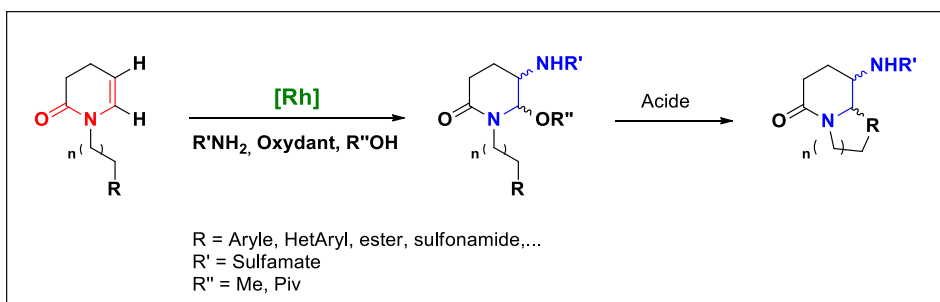


Schéma 1 : Oxyamidation d'endo-énamides

Enfin, après une étude bibliographique des différentes méthodes d'amination de liaisons C(sp³)-H allyliques, aliphatiques et benzyliques par transfert catalytique de nitrènes, la troisième partie de ce manuscrit se focalisera sur la fonctionnalisation intermoléculaire de liaisons C(sp³)-H allyliques d'énamides substitués. Ensuite, nous nous intéresserons au développement d'une méthode d'amination intramoléculaire de liaison C – H d'énamides, et nous discuterons sur la valorisation des différents produits obtenus, ainsi que sur les limitations et perspectives de ces approches synthétiques (Schéma 2).

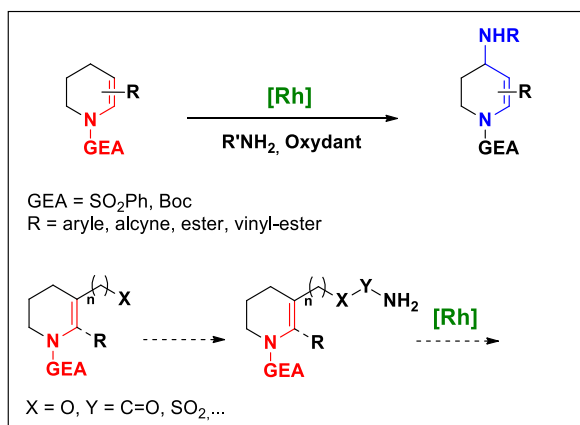


Schéma 2 : Réaction d'amination C - H d'énamides

***Chapitre 1 - Intérêt des molécules
azotées :
du développement des réactions
d'amination à l'utilisation des nitrènes***

I. Les molécules azotées : intérêt biologique et formation de liaisons C-N

La fonction amine et les fonctions azotées, présentent un grand intérêt en chimie médicinale car celles – ci sont présentes dans de nombreux principes actifs et / ou molécules naturelles comme les alcaloïdes ou les pénicillines.¹³ L'azote est notamment présent dans les acides aminés, qui sont l'unité de base de l'ADN. La plupart des amines ont également un pKa proche de celui du corps humain, ce qui en fait un atout pour une meilleure assimilation du médicament *via* une solubilisation plus efficace dans le sang.¹⁴ Outre les amines, il existe de nombreuses familles de molécules azotées¹⁵ présentant une diversité d'activités biologiques, telles que les :

- Indoles (*Ergotamine*, anti – migraineux)¹⁶
- Pipéridines (*Coniine*, neurotoxine)¹⁷
- Pyridines (*Nicotine*, psychotrope)¹⁸
- Quinoléines (*Quinine*, anti – paludique)¹⁹
- Purines (*Caféine*, psychotrope)²⁰
- Peptides (*Intégrine*, attachement cellulaire)...²¹

Du fait de l'abondance de ces composés azotés dans le monde du vivant, la mise au point de nouvelles méthodes d'amination de molécules plus ou moins complexes présente un intérêt majeur dans le développement de produits potentiellement bioactifs.

Il existe ainsi de nombreuses méthodes de formation de liaisons C-N (**Schéma 3**), d'une part par la formation d'hétérocycles azotés selon les méthodes connues de Fischer, de Hantzsch ou encore de Paal-Knorr. Différentes méthodes d'amination allant d'une simple substitution nucléophile, en passant par des aminations réductrices, ou encore selon des réactions de réarrangement de type Curtius, Schmidt ou Hofmann et des réactions d'amination de liaisons C(sp²) - H et C(sp³) - H inter- et intramoléculaire sont présentes dans la littérature. Cette dernière méthode voit son intérêt croître depuis quelques années, celle-ci permettant d'amener des positions difficiles d'accès, et souvent de manière chimiosélective.

¹³ E. L. Miller, *J. Midwifery Womens Health*, **2002**, 47, 426–434

¹⁴ D. T. Manallack, *Perspect. Med. Chem.*, **2007**, 1, 25–38

¹⁵ M. Iriti, F. Faoro, *Int. J. Mol. Sci.*, **2009**, 10, 3371–3399

¹⁶ P. Tfelt-Hansen, P. R. Saxena, C. Dahlöf, J. Pascual, M. Láinez, P. Henry, H. Diener, J. Schoenen, M. D. Ferrari, P. J. Goadsby, *Brain J. Neurol.*, **2000**, 123, 9–18

¹⁷ O. Arihan, M. Boz, A. B. Iskit, M. Ilhan, *J. Ethnopharmacol.*, **2009**, 125, 274–278

¹⁸ R. B. Barlow, J. T. Hamilton, *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, **1962**, 18, 543–549

¹⁹ P. Gayral, *Rev. Hist. Pharm.*, **1989**, 77, 175–184

²⁰ J. Costentin, *PSN*, **2010**, 8, 182–186

²¹ M. Pistone, C. Sanguineti, A. Federici, F. Sanguineti, P. Defilippi, F. Santolini, G. Querzé, P. C. Marchisio, P. Manduca, *Cell Biol. Int.*, **1996**, 20, 471–479

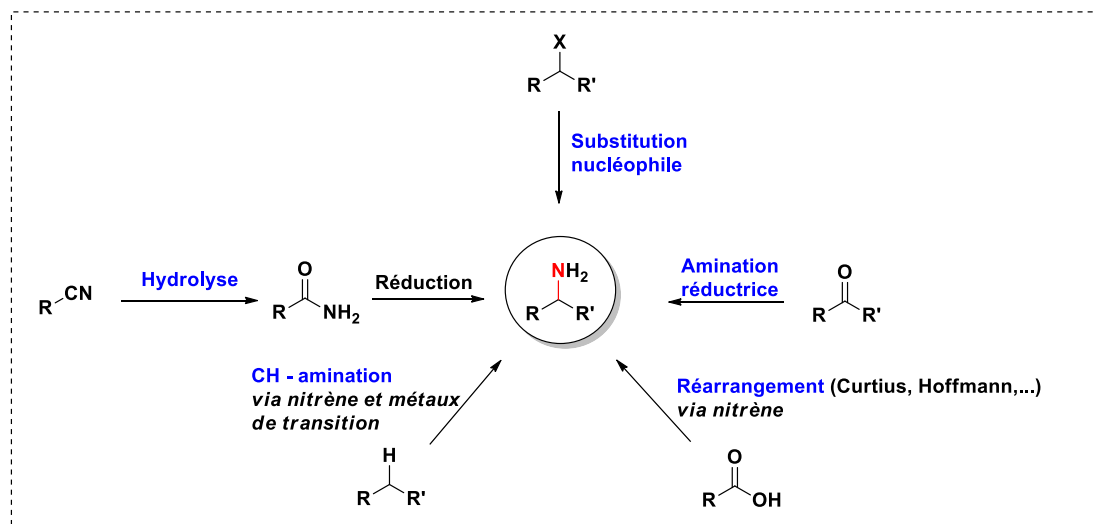
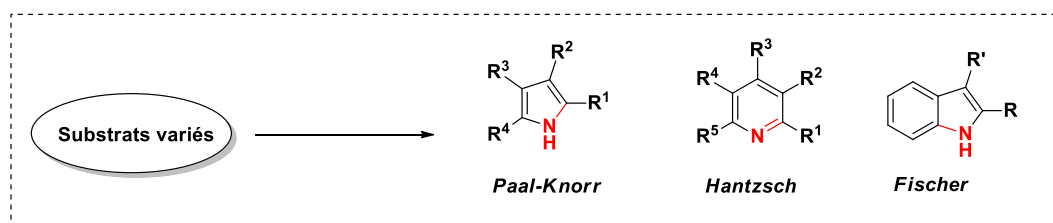


Schéma 3 : Réactions d'amination en synthèse organique

Dans la suite de ce chapitre, les principales réactions permettant d'obtenir des composés azotés seront présentées.

1. Par substitution sur des amines ou des amides

La réaction d'Hofmann conduit généralement à de mauvais rendements à cause de la polyalkylation de l'amine, l'amine secondaire étant plus réactive que l'amine primaire.²²

Toutefois, l'équipe de Xu²³ a réalisé une *N*-alkylation d'Hofmann sélective sur des amines primaires et secondaires ou sur des amides de faible nucléophilie, en utilisant une quantité catalytique d'agent alkylant, sans solvant et sans emploi de métaux de transition. La réaction génère uniquement de l'eau comme sous-produit. En ajoutant un alcool benzylique ou aliphatique dans le milieu réactionnel, la réaction d'alkylation est sélective sur l'amine jusqu'à un ratio de 99/1 (**Schéma 4**). L'alcool est ainsi récupéré après conversion de l'amine.

²² R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7785–7811

²³ Q. Xu, H. Xie, E.-L. Zhang, X. Ma, J. Chen, X.-C. Yu, H. Li, *Green Chem.*, **2016**, 18, 3940–3944

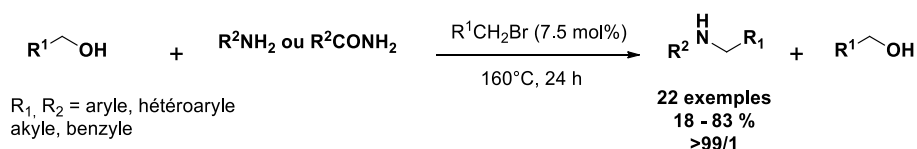


Schéma 4 : N - alkylation d'Hofmann²³

2. Par réduction de : nitriles, azotures, nitro-alcanes, amides, oximes

Généralement, les nitriles peuvent être réduits par utilisation de tétrahydrualuminate de lithium ($LiAlH_4$)²⁴ ou encore de dihydrogène sur platine (H_2/PtO_2).²⁵ Toutefois ces conditions sont plutôt fortes et non sélectives. Ainsi, il est intéressant de citer une réduction de nitriles par transfert d'électrons *via* l'utilisation du réactif de Kagan, SmI_2 , activé par une base de Lewis. Cette méthode, décrite par l'équipe de Procter,²⁶ présente une excellente tolérance fonctionnelle, et est une très bonne alternative aux métaux pyrophoriques comme le $LiAlH_4$ sus-cité. La réduction se fait par le transfert d'électrons entre le Sm (II) et la fonction cyano, *via* un intermédiaire radicalaire de type imidoyle (Schéma 5).

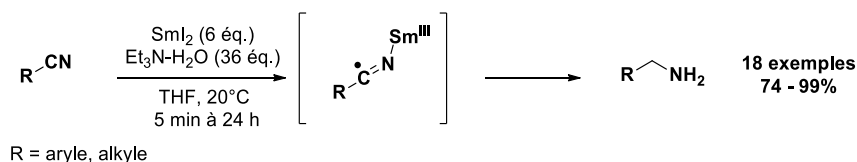


Schéma 5 : Synthèse d'amine par réduction de nitriles²⁶

En outre, la réduction d'azotures permet d'obtenir des amines primaires. L'équipe de Zanardi²⁷ a notamment développé une méthode de réduction d'azotures d'acyle, aromatiques ou aliphatiques en présence d'hydruure de dichloroindium, conduisant ainsi à l'amine ou l'amide correspondant. L'hydruure de dichloroindium est généré *in situ* par transmétallation entre le trichloroindium et le triéthylsilane. Cette méthode a l'avantage d'utiliser des réactifs non toxiques, et des conditions douces et chimiosélectives (Schéma 6). En effet, en présence de groupements pouvant être réduits tels que des fonctions cyano, iodo ou méthoxycarbonyl, la réaction ne conduit qu'à la réduction sélective de l'azoture. De même, la réduction d'un groupement nitro présent sur la molécule n'est pas observée si la réaction est opérée dans les mêmes conditions à $-20^\circ C$.

²⁴ P. R. Carlier, K. M. Lo, M. M.-C. Lo, I. D. Williams, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7511–7517

²⁵ W. H. Carothers, G. A. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1925**, 47, 3051–3057

²⁶ M. Szostak, B. Sautier, M. Spain, D. J. Procter, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 1092–1095

²⁷ L. Benati, G. Bencivenni, R. Leardini, D. Nanni, M. Minozzi, P. Spagnolo, R. Scialpi, G. Zanardi, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2499–2502

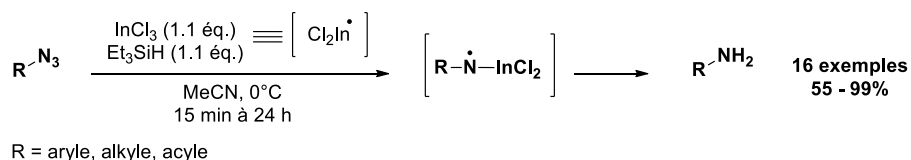


Schéma 6 : Synthèse d'amine par réduction d'azotures²⁷

La réduction de composés nitrés conduit à des amines primaires, très souvent par l'utilisation de conditions de réduction classiques impliquant des métaux de transition tels que du palladium sur charbon (Pd/C), du dioxyde de platine (II) (PtO₂) ou encore du Nickel de Raney. D'autres méthodes au fer, notamment la réduction de Bechamp²⁸ utilisant du fer (0) et de l'acide chlorhydrique, permettent également de réduire les groupements nitro en amine. Toutefois, ces méthodes ont souvent des problèmes de tolérance de groupements fonctionnels : par exemple le palladium sur charbon peut réduire les doubles liaisons carbone - carbone, et la méthode au fer dans l'acide chlorhydrique, quant à elle, est incompatible avec les composés sensibles en milieu trop acide.²⁸

Plusieurs alternatives ont été proposées par des équipes de recherche : le groupe de Benaglia²⁹ a ainsi développé une méthode douce et sans emploi de métaux de transition, pour la réduction de groupements nitro aromatiques ou aliphatiques (**Schéma 7**).

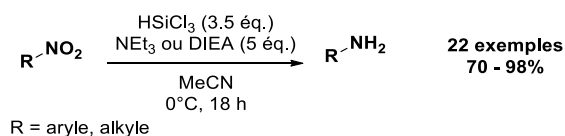


Schéma 7 : Synthèse d'amine par réduction d'un groupement nitro²⁹

²⁸ C. S. Hamilton, J. F. Morgan, *Org. React.*, **2011**, 415–454

²⁹ M. Orlandi, F. Tosi, M. Bonsignore, M. Benaglia, *Org. Lett.*, **2015**, 17, 3941–3943

Il existe de nombreuses autres méthodes de réduction de groupements nitro ;^{30,31} notamment la synthèse décrite par l'équipe de Lemaire,³² consistant à utiliser un complexe de fer (III) en quantité catalytique en association avec du 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS) (**Schéma 8**). L'intérêt de cette méthode est d'utiliser ici un dérivé de siloxane ne générant aucun produit dangereux, contrairement aux dérivés de silane qui peuvent générer du SiH₄, un gaz pyrophorique (par reconversion de 4HSiCl₃ en SiH₄ et 3SiCl₄).³³

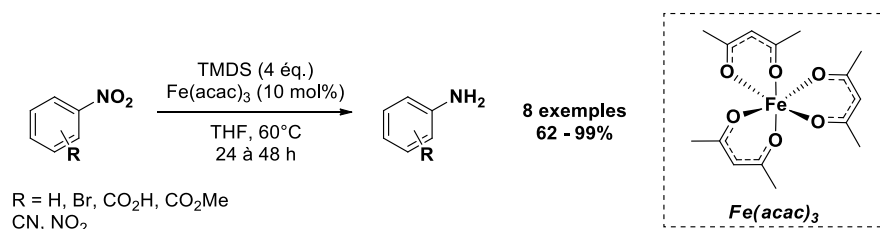


Schéma 8 : Réduction d'un groupement nitro en présence de fer (III)³²

Par ailleurs, plusieurs méthodes de réduction d'amide conduisant aux amines correspondantes existent, notamment l'emploi de métaux pyrophoriques tels que le LiAlH₄. Dans le cas d'amides secondaires ou tertiaires, cycliques ou non, l'équipe de Garg³⁴ a utilisé un pré-catalyseur au nickel, stable à l'air, à partir duquel le nickel réactif est formé *in situ* sans intervention de ligands externes (**Schéma 9**). A noter néanmoins la toxicité des sels de Ni (II).

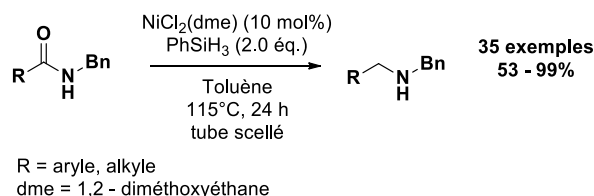


Schéma 9 : Synthèse d'amine par réduction d'amides³⁴

De même, l'équipe de Beller³⁵ a décrit une méthode douce de réduction d'amides tertiaires en utilisant également un silane, mais en présence d'un catalyseur au zinc (II) (**Schéma 10**). L'emploi de triéthoxysilane en présence du catalyseur permet d'obtenir un intermédiaire zincique, qui se complexe avec l'amide pour conduire à la formation d'un iminium, après élimination d'un éther de zinc anionique. Cet intermédiaire est alors converti en amine par action d'un autre équivalent de silane.

³⁰ C. S. Keenan, S. S. Murphree, *Synth. Commun.*, **2017**, 47, 1085–1089

³¹ S. Sun, Z. Quan, X. Wang, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 84574–84577

³² L. Pehlivan, E. Métay, S. Laval, W. Dayoub, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 1939–1941

³³ S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3221–3221

³⁴ B. J. Simmons, M. Hoffmann, J. Hwang, M. K. Jackl, N. K. Garg, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 1910–1913

³⁵ S. Das, D. Addis, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 1770–1771

Cette méthode présente également une bonne chimiosélectivité, puisqu'en présence d'autres fonctions telles que des groupements nitro, méthoxy ou cyano, seul l'amide tertiaire est réduit.

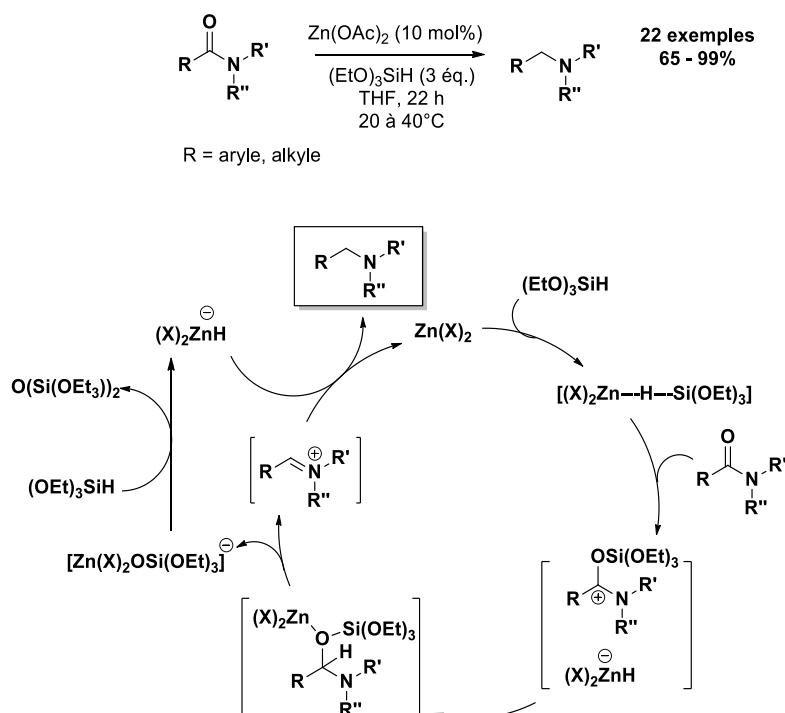


Schéma 10 : Réduction d'amides catalysée au zinc (II)³⁵

3. Par amination réductrice

Une des méthodes les plus efficaces pour obtenir une amine est certainement l'amination réductrice. A partir d'un dérivé carbonylé et d'une amine primaire, un intermédiaire imine est formé puis réduit pour conduire à l'amine souhaitée (**Schéma 11**). Les réducteurs les plus souvent utilisés sont le borohydrure de sodium (NaBH_4) et le cyanoborohydrure de sodium (NaBH_3CN), car celui-ci réduit plus rapidement les imines que les carbonyles.³⁶

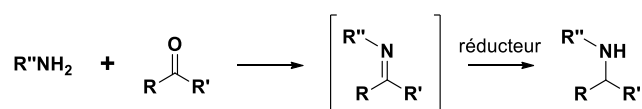


Schéma 11 : Amination réductrice d'un carbonyle

Toutefois, certaines équipes travaillent sur le développement de nouvelles conditions d'amination réductrice. L'équipe de Khaksar³⁷ a ainsi développé une méthode simple d'amination réductrice d'aldéhydes et de cétones, dans des conditions douces au borohydrure de sodium (NaBH_4)

³⁶ E. M. Dangerfield, C. H. Plunkett, A. L. Win-Mason, B. L. Stocker, M. S. M. Timmer, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 5470–5477

³⁷ M. Tajbakhsh, R. Hosseinzadeh, H. Alinezhad, S. Ghahari, A. Heydari, S. Khaksar, *Synthesis*, **2011**, 2011, 490–496

dans le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE), sans utiliser de catalyseur ou d'additif supplémentaires. De plus, l'utilisation d'un solvant fluoré présente l'avantage d'être peu polluant, non inflammable et d'avoir un haut pouvoir ionisant ainsi qu'une faible nucléophilie.³⁸ Ceci conduit à une meilleure réactivité dans le TFE avec un temps de réaction maximal de trente minutes, alors que dans des solvants comme l'éthanol ou le méthanol, la conversion est complète au bout de dix heures d'agitation, avec des rendements plus faibles de l'ordre de 80% (**Schéma 12**).

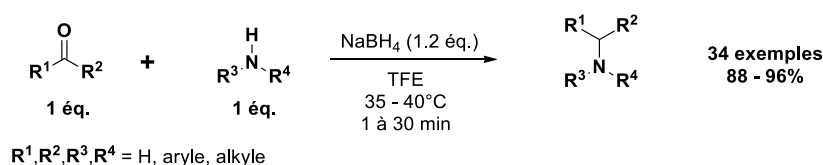


Schéma 12 : Synthèse d'amine par amination réductrice³⁷

4. Par addition 1,2 et réduction d'oxime

Par action d'hydroxylamine sur un aldéhyde ou une cétone, une oxime est obtenue aisément. De manière générale, cette dernière peut être réduite dans des conditions douces en hydroxylamine *N*-substituée ou suivant des conditions plus fortes en amine primaire (**Schéma 13**).³⁹

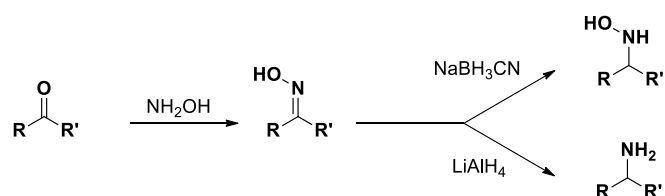


Schéma 13 : Synthèse générale d'amine à partir d'oxime³⁹

Différentes équipes de recherche ont travaillé sur le développement de méthodes douces de réduction d'oximes, notamment l'équipe de Zeynizadeh⁴⁰ a décrit une méthode de réduction d'oximes en amines par l'emploi de cyanoborohydrure de sodium (NaBH_3CN), en association avec un système $\text{MoCl}_5/\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Généralement le NaBH_3CN nécessite l'assistance d'un acide de Brønsted pour réduire une oxime en amine, ce qui limite la tolérance fonctionnelle. Ici, cette méthode douce s'affranchit de tout acide de Brønsted par l'utilisation d'un acide faible, ce qui donne d'excellents rendements et une totale régiosélectivité sur des oximes conjuguées (**Schéma 14**).

³⁸ P. G. Boswell, E. C. Lugert, J. Rábai, E. A. Amin, P. Bühlmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 16976–16984

³⁹ C. R. Walter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 5185–5187

⁴⁰ M. Kouhkan, B. Zeynizadeh, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2011**, 32, 3323–3326

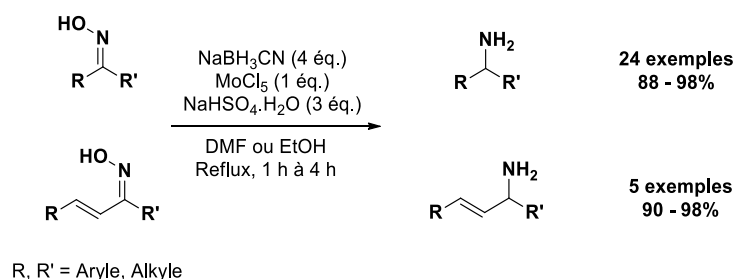


Schéma 14 : Synthèse d'amines par réduction d'oximes⁴⁰

5. Par acylation et hydrolyse : synthèse de Gabriel

Une autre méthode très efficace pour obtenir une amine a été développée en 1887 par l'équipe de Gabriel.⁴¹ Celle-ci consiste en la *N*-alkylation d'un phthalimide en présence d'une base, suivie d'une déprotection en milieu acide, basique ou par action d'hydrazine (**Schéma 15**).

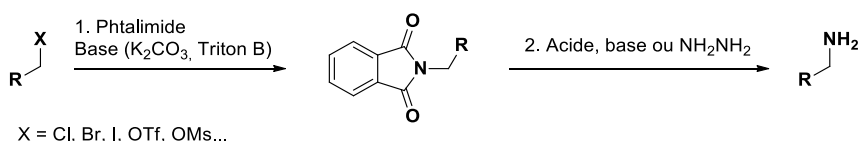


Schéma 15 : Synthèse d'amine selon une réaction de Gabriel⁴¹

Par exemple, la synthèse d'amine allylique à partir d'alcool allylique a été réalisée par l'équipe de Roach en appliquant la synthèse de Gabriel, avec une déprotection à l'hydrazine ou à la méthylamine (conditions douces).⁴² Cette méthode a notamment été appliquée à un alcool portant un groupement farnésyl (**Schéma 16**), qui se retrouve dans la voie métabolique de la biosynthèse des terpènes.

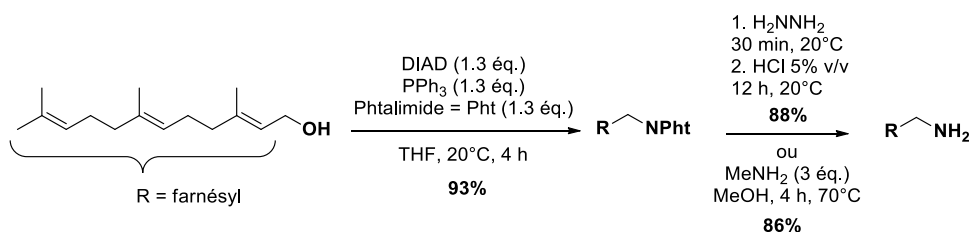


Schéma 16 : Synthèse de Gabriel appliquée à un alcool allylique⁴²

6. Par photocatalyse

Il est intéressant d'évoquer la réaction d'oxyamidation intramoléculaire d'alcènes par photocatalyse à l'iridium décrite en 2016 par l'équipe de Lu.⁴³ En effet, cette synthèse présente la particularité de faire intervenir des intermédiaires radicalaires de type amidyl, et en fonction de

⁴¹ S. Gabriel, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, 20, 2224–2236

⁴² S. E. Sen, S. L. Roach, *Synthesis*, **1995**, 1995, 756–758

⁴³ X. Ren, Q. Guo, J. Chen, H. Xie, Q. Xu, Z. Lu, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 18695–18699

l'additif utilisé (faisant office de donneur sacrificiel d'électrons) la diastéréosélectivité est contrôlée (**Schéma 17**).

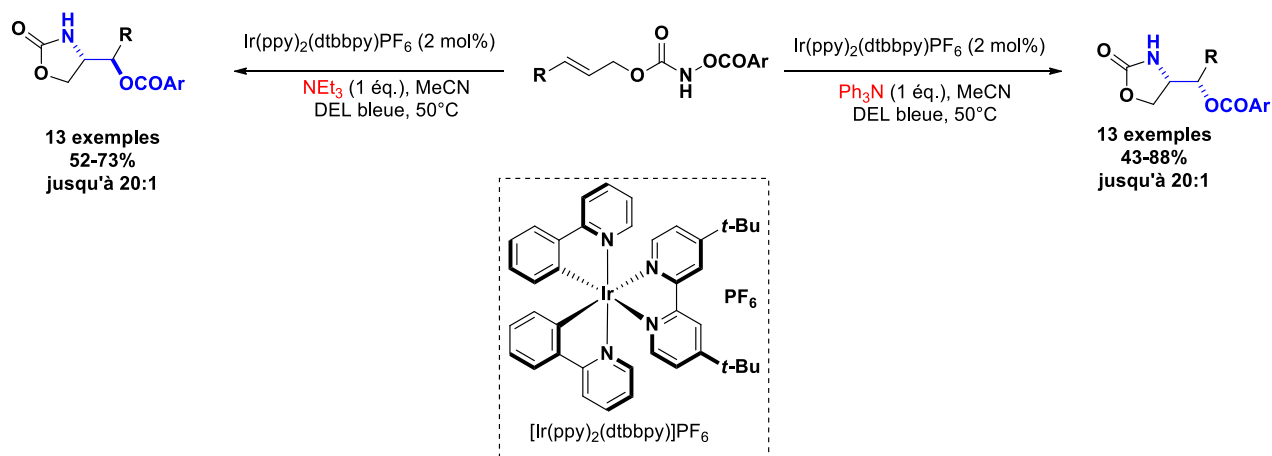


Schéma 17 : Formation de liaisons C - N par photocatalyse⁴³

Ainsi, l'emploi de triéthylamine conduit majoritairement à l'obtention du composé *trans* alors qu'avec la triphénylamine c'est le produit *cis* qui se forme de manière préférentielle. Les auteurs expliquent cette sélectivité par une différence d'affinité des amines employées avec les protons (différence de basicité des deux amines).

En effet, le mécanisme proposé (**Schéma 18**) repose sur la formation d'un intermédiaire radicalaire amidyl **A** par transfert d'électron photocatalysé. Cette espèce se cyclise alors pour conduire à un radical benzylique menant à la formation rapide d'un intermédiaire aziridine **B** par perte d'un hydrogène.

En présence de triéthylamine, l'acide benzoïque présent dans le milieu est converti en ion benzoate favorisant ainsi l'attaque selon une substitution nucléophile d'ordre 2 sur l'aziridine **C** permettant d'obtenir le composé *anti*. En revanche, la triphénylamine, ayant de faibles propriétés acides, ne permet pas une ionisation efficace de l'acide benzoïque. Ce dernier réagit alors selon une substitution nucléophile d'ordre 1 sur l'intermédiaire carbocation **D** issu de l'ouverture de l'aziridine, conduisant préférentiellement au composé *syn*.

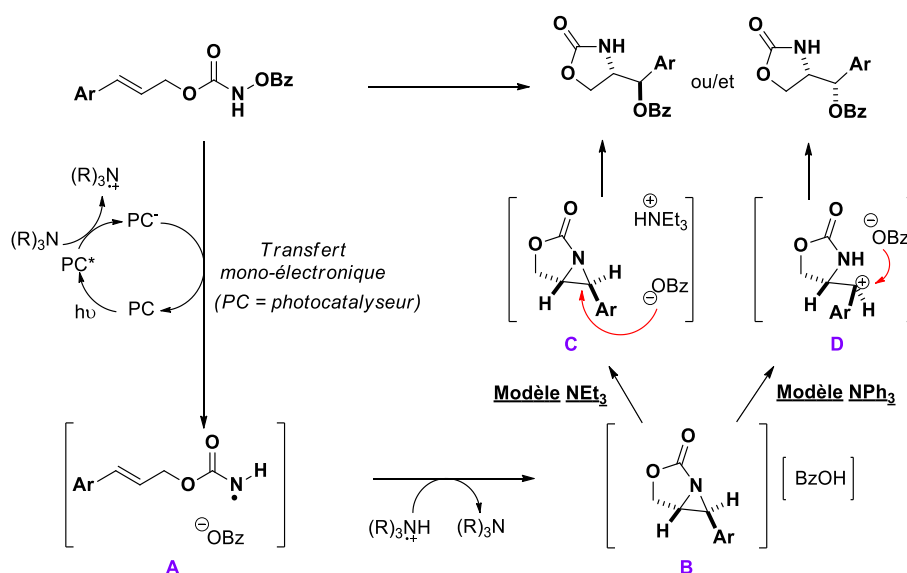


Schéma 18 : Mécanisme supposé d'oxyamidation photocatalysée d'alcènes⁴³

7. A partir de 1,4 – dicétones : obtention de pyrroles par synthèse de Paal-Knorr

A partir de composés 1,4-dicarbonylés et en exploitant la réactivité de la fonction imine, la synthèse de pyrrole a été développée par Paal⁴⁴ et Knorr en 1884.⁴⁵ Cette réaction est donc très utilisée pour préparer des pyrroles substitués : l'équipe de Ley⁴⁶ a notamment décrit la synthèse de pyrroles en présence de nitrure de magnésium comme source d'azote. Ce nitrure de magnésium est converti *in situ* en ammoniac en réagissant avec un solvant protique comme le méthanol. Cette méthode permet d'obtenir d'excellents rendements dans des conditions douces à température ambiante mais avec un temps de réaction long. Une alternative pour réduire ce temps de réaction est d'utiliser un chauffage sous micro-ondes (**Schéma 19**).

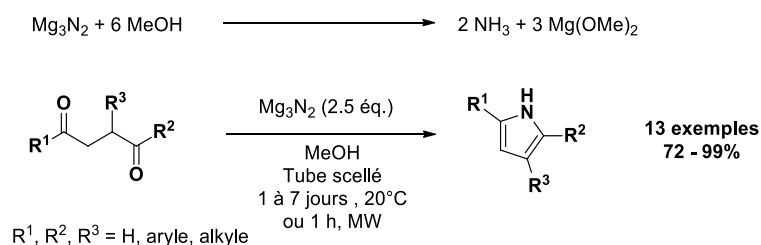


Schéma 19 : Synthèse de Paal – Knorr⁴⁶

⁴⁴ C. Paal, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17, 2756–2767

⁴⁵ L. Knorr, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17, 2863–2870

⁴⁶ G. Veitch, K. Bridgwood, K. Rands-Trevor, S. Ley, *Synlett*, **2008**, 2008, 2597–2600

8. A partir d'une α -amino cétone : synthèse de Knorr

Dans le même temps, Knorr a également démontré la synthèse de pyrroles entre une α -amino cétone et un carbonyle substitué en α par un groupement électroattracteur.⁴⁷ Après formation de l'imine, celle-ci réagit aisément avec la cétone pour former le pyrrole attendu (**Schéma 20**).

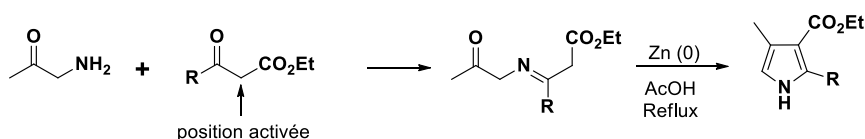


Schéma 20 : Synthèse de Knorr

9. A partir de β -cétoester et d' α -halocétone : synthèse de Hantzsch

Hantzsch décrit en 1890 une alternative à la synthèse de pyrroles décrite précédemment en faisant réagir un β -cétoester et une α -halocétone en présence d'ammoniaque ou d'une amine primaire comme source d'azote. Récemment, l'équipe de Menéndez⁴⁸ a généralisé la synthèse de Hantzsch pour l'obtention de pyrroles, *via* une réaction multi-composante assistée par du nitrate d'ammonium de cérium (IV) (CAN)⁴⁹ en quantité catalytique sous sonication. L'utilisation de nitrate d'argent permet de piéger l'iodure d'hydrogène libéré lors de l'addition de l' α -halocétone sur l'énamine intermédiaire, améliorant ainsi le rendement, en empêchant l'iodure d'hydrogène de réagir sur l'intermédiaire iodé, reformant alors le substrat (**Schéma 21**).

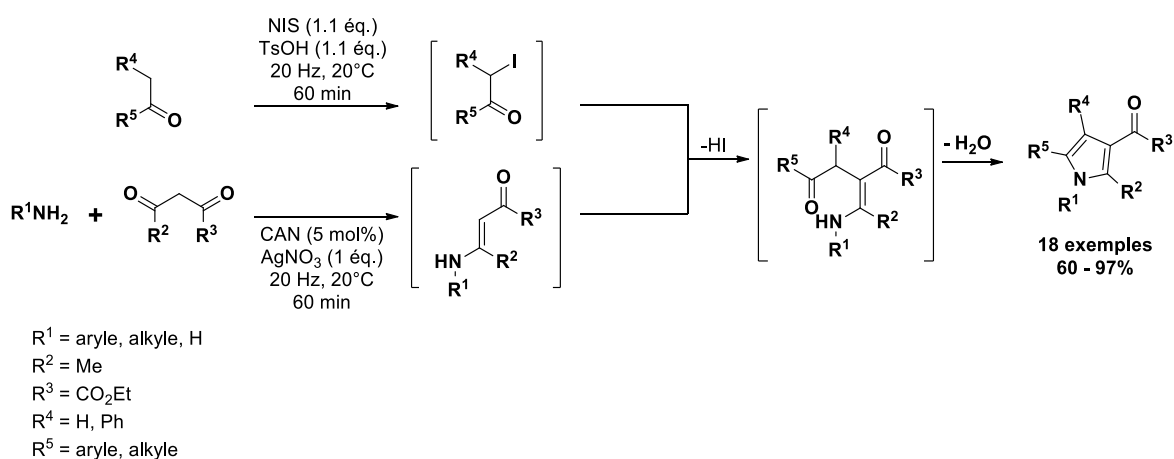


Schéma 21 : Synthèse de pyrrole selon une réaction de Hantzsch⁴⁸

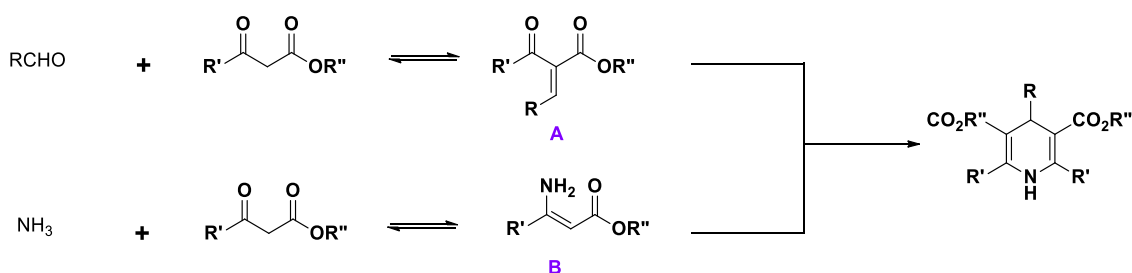
⁴⁷ L. Knorr, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17, 1635–1642

⁴⁸ V. Estévez, M. Villacampa, J. C. Menéndez, *Chem Commun*, **2013**, 49, 591–593

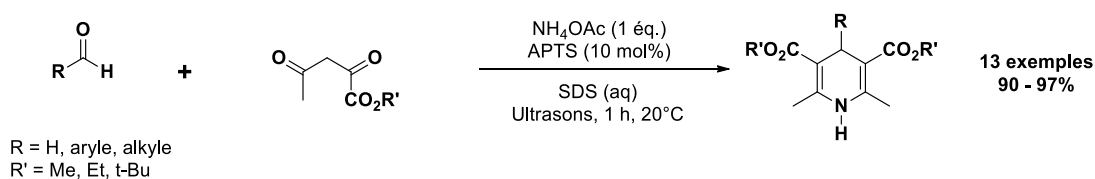
⁴⁹ V. Sridharan, J. C. Menéndez, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 3805–3849

10. A partir d'un aldéhyde et d'un β-cétoester : synthèse de Hantzsch pour la formation de dihydropyridines

La synthèse de Hantzsch permet aussi l'obtention de dihydropyridines à partir d'une réaction multi-composante entre un aldéhyde et deux équivalents de β-cétoester en présence d'une source d'amine primaire.⁵⁰ Cette réaction fait intervenir dans un premier temps une condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde et un équivalent de β-cétoester pour donner un intermédiaire vinylicétone **A**. Dans un second temps, l'amine réagit avec le deuxième équivalent de β-cétoester pour conduire à un intermédiaire énamine **B**, ce dernier réagissant sur la vinylicétone pour conduire à la dihydropyridine de Hantzsch (**Schéma 22**). Ces dihydropyridines sont utilisées comme agent de transfert d'hydrogène via la formation de dihydrogène *in situ* en présence d'un réducteur.



Plusieurs équipes se sont intéressées à ces pyridines de Hantzsch : l'équipe de Maurya⁵¹ a ainsi développé une méthode d'obtention de 1,4-dihydropyridines dans des conditions douces, par activation à l'APTS utilisé en quantité catalytique, impliquant un milieu micellaire aqueux (**Schéma 23**).



11. A partir d'hydrazines : synthèse de Fischer pour l'obtention d'indoles

Fischer a décrit en 1883 une méthode de synthèse d'indoles par réaction entre une hydrazine et un aldéhyde ou une cétone. L'hydrazone **A** ainsi formée peut s'isomériser en énamine puis se réarranger. L'amine **B** issue de ce réarrangement permet la formation de l'indole par catalyse acide et l'élimination d'ammoniaque (**Schéma 24**).

⁵⁰ A. Hantzsch, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1881**, 14, 1637–1638

⁵¹ A. Kumar, R. Maurya, *Synlett*, **2008**, 6, 883–885

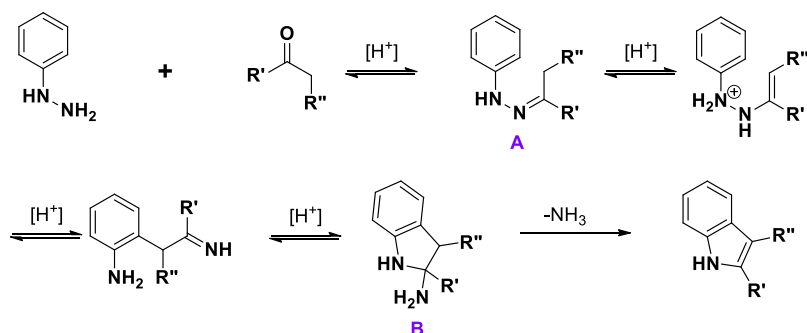


Schéma 24 : Formation d'indoles selon la réaction de Fischer

Plusieurs équipes ont travaillé sur cette méthode et notamment l'équipe de Taddei⁵² décrivant une variante à partir d'hydrazines et d'alcools, en présence de crotononitrile et d'un acide de Lewis. Cette voie de synthèse a l'avantage de fonctionner directement avec un alcool, ce qui permet l'accès à une large gamme de produits commerciaux, et d'utiliser des conditions moins toxiques (Schéma 25).

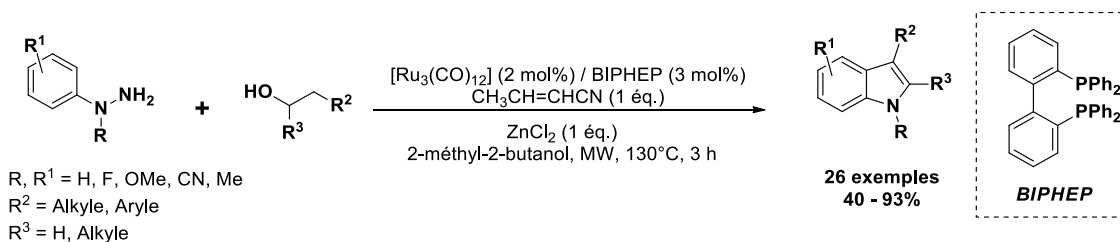


Schéma 25 : Synthèse d'indoles par réaction de Fischer⁵²

Le mécanisme de cette réaction repose alors sur l'action du ruthénium et du crotononitrile permettant l'oxydation de l'alcool par transfert d'hydrogène. La cétone ainsi générée peut alors réagir avec l'hydrazine pour donner l'hydrazone correspondante. L'acide de Lewis catalyse enfin un réarrangement sigmatropique [3 + 3] conduisant à la cyclisation du composé (Schéma 26).

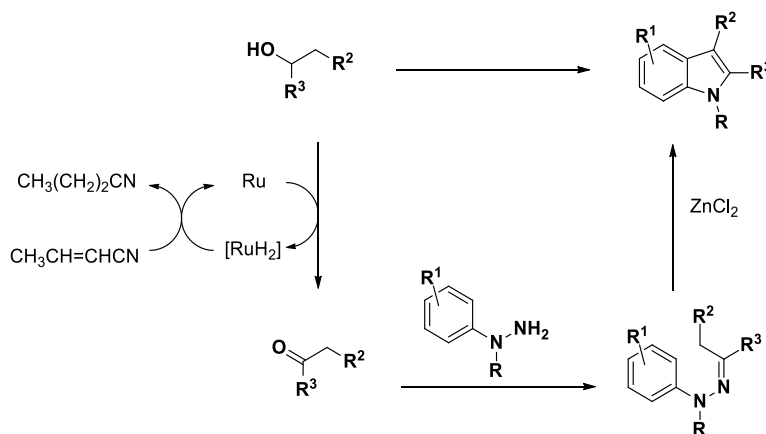


Schéma 26 : Mécanisme de formation d'indoles catalysée au ruthénium⁵²

⁵² A. Porcheddu, M. G. Mura, L. De Luca, M. Pizzetti, M. Taddei, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 6112–6115

12. Par des réactions de réarrangement

Les composés azotés peuvent également être préparés selon différentes méthodes de réarrangement, tel que le réarrangement de Curtius décrit en 1885.^{53,54} Celui-ci consiste en la formation d'un azoture d'acyle à partir d'un acide carboxylique, suivie d'une décomposition vers le nitrène, puis vers l'isocyanate par réarrangement (**Schéma 27**).

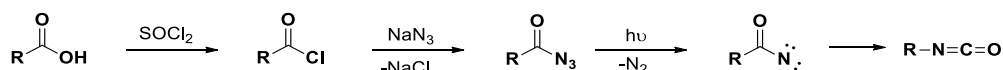


Schéma 27 : Réarrangement de Curtius⁵³

Du fait de la grande réactivité de l'isocyanate, celui-ci pouvant être converti en différentes fonctions incluant les amines, les uréthanes ou les urées⁵⁵, ce réarrangement est largement utilisé en dans de nombreuses synthèses. Ce réarrangement est également intéressant du fait de la rétention de configuration. C'est notamment le cas pour la synthèse totale de la Lundurine B (activité anti-tumorale potentielle), décrite par l'équipe de Nishida.⁵⁶ (**Schéma 28**).

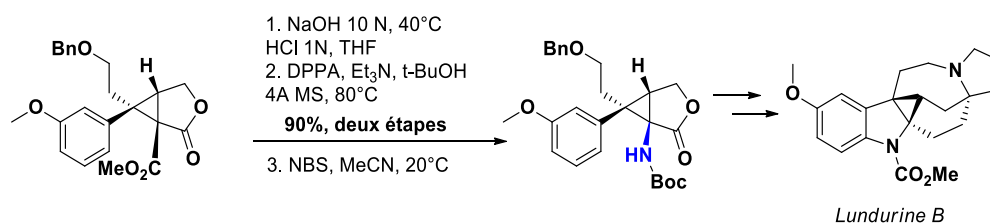


Schéma 28 : Synthèse de la Lundurine B via un réarrangement de Curtius⁵⁶

Une alternative quasi similaire au réarrangement de Curtius⁵⁷ est le réarrangement de Schmidt qui repose sur le même principe mais en utilisant des conditions acides.

Le réarrangement d'Hofmann⁵⁸ permet également d'obtenir un isocyanate après conversion de l'acide carboxylique en amide primaire en présence d'ammoniaque, puis par action d'une base et d'un dihalogène (Ex : dibrome) sur cet amide (**Schéma 29**). En remplacement du dibrome toxique, le *N*-bromosuccinimide peut être utilisé.

⁵³ T. Curtius, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, 23, 3023–3033

⁵⁴ T. Curtius, *J. Für Prakt. Chem.*, **1894**, 50, 275–294

⁵⁵ A. K. Ghosh, A. Sarkar, M. Brindisi, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 2006–2027

⁵⁶ M. Hoshi, O. Kaneko, M. Nakajima, S. Arai, A. Nishida, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 768–771

⁵⁷ K. F. Schmidt, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.*, **1924**, 57, 704–706

⁵⁸ A. W. Hofmann, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1881**, 14, 2725–2736

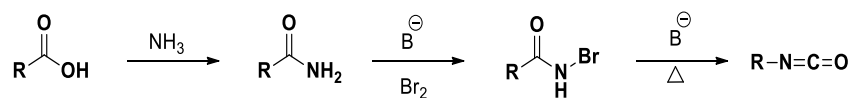


Schéma 29 : Réarrangement d'Hofmann⁵⁸

L'équipe de Zhdankin a décrit le réarrangement d'Hofmann dans des conditions douces en utilisant de l'iode hypervalent (**Schéma 30**), généré *in situ* par de l'iodobenzène et de l'hydrogénopersulfate de potassium à température ambiante.⁵⁹

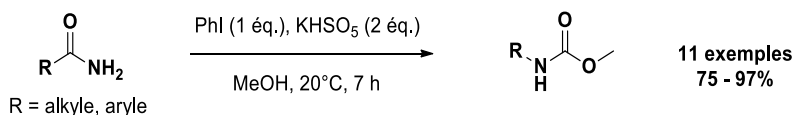


Schéma 30 : Réarrangement d'Hofmann en présence d'iode hypervalent⁵⁹

Enfin il est également possible de réaliser des réactions d'amination par transfert de nitrènes sur des liaisons $C(sp^2)=C(sp^2)$ ou $C(sp^3)-H$ activées ou non, à partir de divers substrats comme des oléfines, des hétérocycles, des aromatiques ou encore des alcanes. Ces réactivités seront amplement détaillées dans la suite de ce chapitre. Mais tout d'abord, un rappel sur la structure et la réactivité des nitrènes est proposé, afin de mieux comprendre l'avantage de ces composés dans les réactions de formation de liaisons C-N.

II. Nitrènes et métaux de transition : méthode efficace d'amination de liaisons C - H

1. Introduction

Les nitrènes sont souvent considérés comme les analogues azotés des carbènes (**Figure 1**). En effet, un nitrène est un atome d'azote monovalent n'ayant que six électrons de valence au lieu de huit. Il s'agit donc d'une espèce neutre électrodéficiente particulièrement réactive en présence de sites riches en électrons.

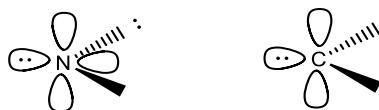


Figure 1 : Structure du nitrène et du carbène

Les nitrènes peuvent ainsi réagir sur différentes fonctions, telles que des liaisons carbone - hydrogène, carbone - carbone ou des doubles liaisons carbone - oxygène, conduisant respectivement à des réactions d'amination, d'aziridination ou à des réarrangements impliquant des isocyanates (**Schéma 31**).

⁵⁹ A. A. Zagulyaeva, C. T. Banek, M. S. Yusubov, V. V. Zhdankin, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4644–4647

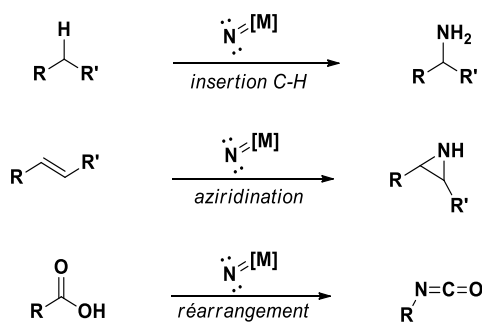


Schéma 31 : Réactivité du nitrène

Les nitrènes ont été introduits pour la première fois lors de l'étude du réarrangement de Lossen par Tiemann en 1891.⁶⁰ Ici, un intermédiaire nitrène est formé à partir d'un dérivé d'acide hydroxamique en présence d'une base. Ce nitrène subit ensuite un réarrangement pour former l'isocyanate correspondant. La présence d'un nucléophile permet alors la formation de l'amide secondaire, tandis qu'en présence d'eau l'isocyanate conduit à un acide carbamique instable qui donne l'amine par libération de dioxyde de carbone (**Schéma 32**).

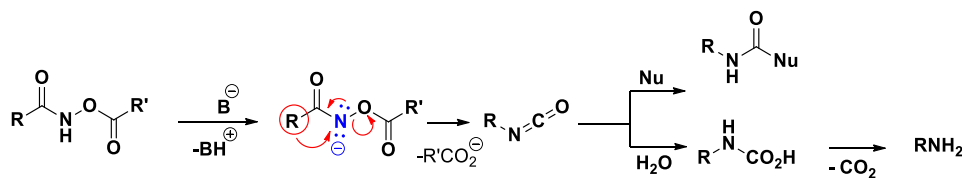


Schéma 32 : Réarrangement de Lossen⁶⁰

Il est également intéressant de mettre en évidence que, tout comme le carbène, le nitrène existe dans deux états d'énergie :

- un état singulet où les électrons de valence sont appariés dans une même orbitale p, ce qui lui confère un caractère réactionnel tendant vers des mécanismes concertés
- un état triplet où les électrons de valence sont situés dans chacune des deux orbitales p (électrons non appariés) favorisant ainsi les réactions radicalaires, et défavorisant les réactions stéréosélectives (**Figure 2**).⁶¹

Ainsi, il est bien plus intéressant d'utiliser les nitrènes sous leur forme singulet. Toutefois selon les règles de Hund, ces nitrènes libres sont beaucoup plus stables dans leur état triplet de plus basse énergie. Il a donc été nécessaire de trouver une solution pour stabiliser les nitrènes dans leur état singulet afin d'utiliser leur réactivité de manière plus contrôlée que dans leur état triplet qui génère de nombreuses réactions secondaires, et donc de mauvais rendements, du fait de la trop grande

⁶⁰ F. Tiemann, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1891**, 24, 4162–4167

⁶¹ P. F. Kuijpers, J. I. van der Vlugt, S. Schneider, B. De Bruin, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 13819–13829

réactivité des radicaux. C'est pourquoi, des métaux de transition sont utilisés, ceux-ci ayant un caractère à la fois σ -accepteur et π -rétro donneur, capable de conduire à un métallanitrène stabilisé dans son état singulet.

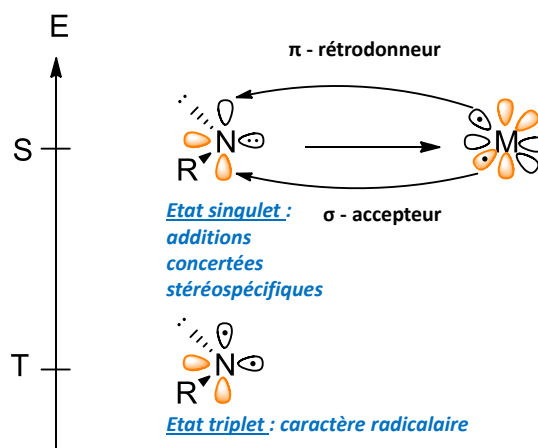


Figure 2 : Réactivité du nitrène singulet et triplet⁶¹

Au cours des années 60 les nitrènes libres, c'est-à-dire dans leur état triplet, ont été utilisés dans des réactions d'insertion de liaisons $C(sp^3)-H$ à partir d'azotures de sulfonyle. L'équipe de Breslow^{62,63} en 1964 ou encore l'équipe de Smolinsky^{64,65} en 1961 ont notamment réalisé l'insertion de nitrènes à partir d'azotures de sulfonyle ou d'aryle, par activation thermique de manière :

- intermoléculaire sur une liaison $C(sp^3)-H$ du cyclohexane
- intramoléculaire sur une liaison $C(sp^3)-H$ aliphatique (**Schéma 33**).

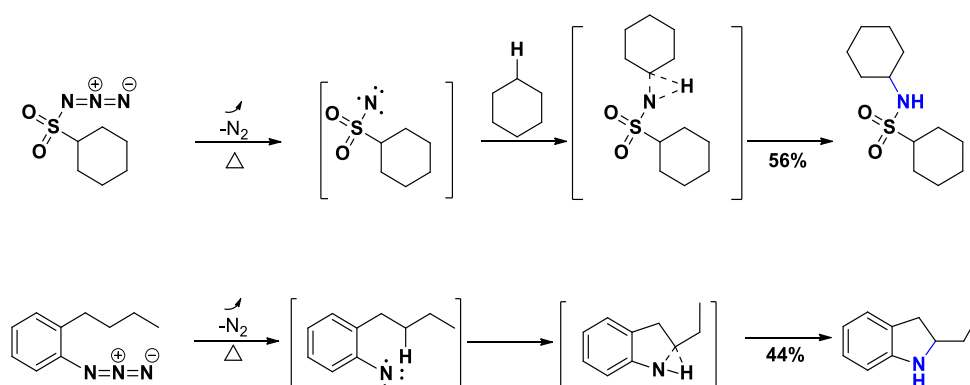


Schéma 33 : Insertion intramoléculaire de nitrène par activation thermique⁶⁴

Les rendements sont corrects mais pas excellents, et sur des substrats plus complexes, des soucis de chimiosélectivité sont souvent observés. Ce faible contrôle de la réactivité radicalaire fait des

⁶² D. S. Breslow, M. F. Sloan, N. R. Newburg, W. B. Renfrow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 2273–2279

⁶³ M. F. Sloan, W. B. Renfrow, D. S. Breslow, *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 5, 2905–2909

⁶⁴ G. Smolinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4717–4719

⁶⁵ G. Smolinsky, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 4108–4110

nitrènes libres une espèce chimique peu intéressante et limitée dans son utilisation en chimie organique.

Pour remédier à ce problème, une solution consiste à utiliser des métaux de transition pour stabiliser le nitrène sous sa forme singulet. L'utilisation de ces métaux a émergé dès la fin des années 60 et a connu un engouement dans les années 90. C'est tout d'abord en 1967 que Khan et Kwart⁶⁶ rapportent l'utilisation de cuivre (0) pour former le premier métallanitrène ouvrant ainsi la voie à l'exploration de cette nouvelle espèce, bien que dans leur cas le métallanitrène cuivré a conduit à plusieurs produits secondaires. En effet, le métallanitrène, insuffisamment stable, redonnait le nitrène libre conduisant à des réactions secondaires non contrôlées.

A la suite de ces résultats, divers nitrènes métalliques ont été étudiés et notamment ceux formés à partir de fer et de manganèse (**Schéma 34**).^{67,68,69} Une bonne chimiosélectivité a été observée dans le cas du manganèse, formant le produit issu du transfert du nitrène sur la liaison C(sp³)-H en position allylique d'un cyclohexène avec un rendement de 70%. L'addition sur une double liaison carbone - carbone de type styrène a également été réalisée, et a conduit à l'obtention d'une aziridine isolée avec un rendement de 75%.

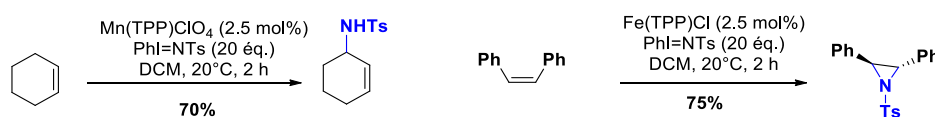


Schéma 34 : Insertion de nitrènes catalysée par des porphyrines de manganèse ou de fer^{67,68}

D'autres métaux de transition ont été utilisés pour ce transfert de nitrènes sur des liaisons C(sp²)=C(sp²) de styrènes ou de cyclohexènes et sur des liaisons C(sp³)-H benzyliques (**Schéma 35**), que ce soit selon un processus intermoléculaire ou intramoléculaire.^{70,71}

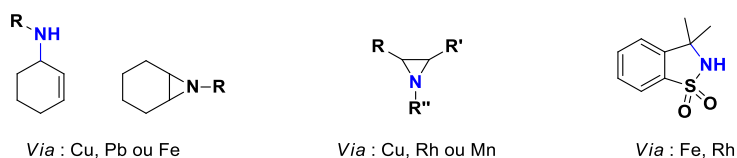


Schéma 35 : Utilisation de métaux de transition pour le transfert de nitrènes^{70,71}

⁶⁶ H. Kwart, A. A. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1951–1953

⁶⁷ D. Mansuy, J.-P. Mahy, A. Dureault, G. Bedi, P. Battioni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 1161–1163

⁶⁸ J. P. Mahy, G. Bedi, P. Battioni, D. Mansuy, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1927–1930

⁶⁹ D. H. R. Barton, R. S. Hay-Motherwell, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]*, **1983**, 445–451

⁷⁰ D. A. Evans, M. T. Bilodeau, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 2742–2753

⁷¹ R. S. Atkinson, M. J. Grimshire, B. J. Kelly, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 2875–2886

Fort de ces résultats, de nombreuses équipes de recherche ont développé des méthodes de préparation de nitrènes métalliques.

2. Préparation de précurseurs de nitrènes

Les nitrènes sont principalement préparés à partir de quatre sources d'azotes (**Figure 3**) : ⁷²

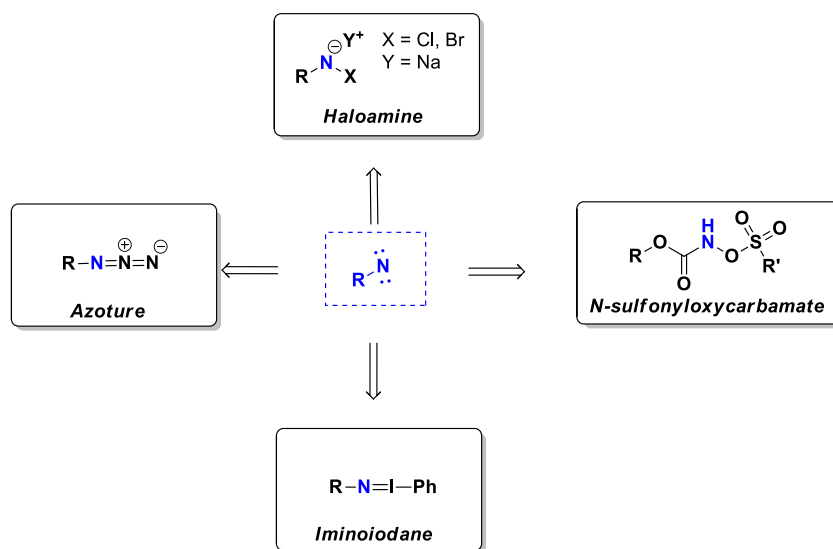


Figure 3 : Les principaux précurseurs de nitrènes

a. Les haloamines

Tout d'abord les haloamines (Chloramine-T et Bromamine-T) sont utilisées en tant que précurseurs de nitrènes, celles-ci ayant l'avantage de ne produire que des sels comme sous-produits (NaCl et NaBr respectivement) (**Schéma 36**).

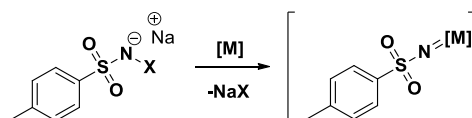


Schéma 36 : Génération du nitrène à partir d'haloamines

Toutefois, leur toxicité et leur limitation aux arylsulfonyles en font des composés peu utilisés aujourd'hui. Les équipes de Chanda⁷³ et Pérez⁷⁴ les ont néanmoins utilisées pour réaliser l'aziridination d'oléfines en présence de cuivre (I) (**Schéma 37**).

⁷² G. Dequierez, V. Pons, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, **2012**, 51, 7384–7395

⁷³ R. Vyas, B. M. Chanda, A. V. Bedekar, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4715–4716

⁷⁴ I. Cano, M. C. Nicasio, P. J. Pérez, *Dalton Trans.*, **2009**, 730–734

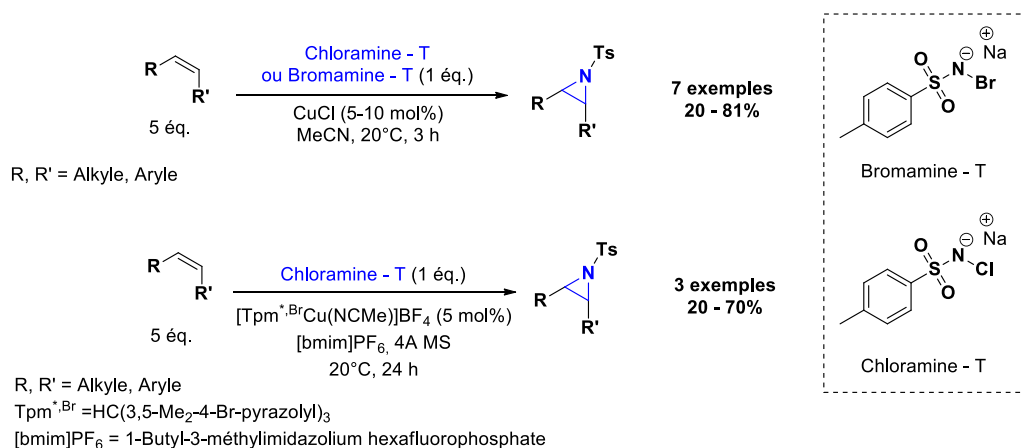


Schéma 37 : synthèse d'aziridines en présence d'haloamines

Plus récemment, en 2014, l'équipe de Wang a réalisé une réaction d'amination intermoléculaire de liaisons C(sp³)-H de positions aliphatiques ou benzyliques, à partir de bromamine - T en présence d'un complexe de fer (II)⁷⁵ dans des conditions douces ne générant que du bromure de sodium comme sous-produit (**Schéma 38**).

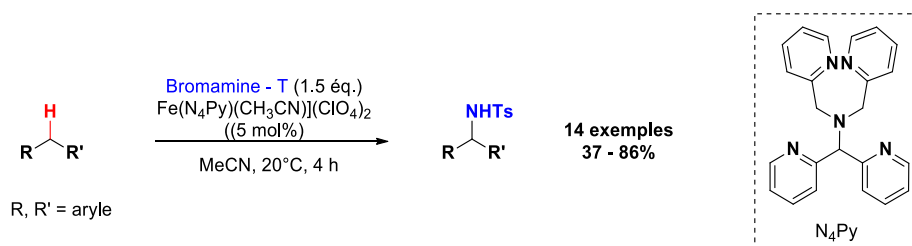


Schéma 38 : Utilisation de bromamine - T pour l'amination intermoléculaire de liaisons C(sp³) - H

b. Les azotures

Les azotures sont aussi une source de nitrènes intéressante du fait de leur accessibilité et qu'ils n'engendrent que du diazote comme sous - produit. La formation de ce dernier est d'ailleurs la force motrice de la réaction conduisant au nitrène métallique souhaité, sans nécessité d'un réactif supplémentaire (**Schéma 39**). Toutefois, il est important de noter que ces azotures peuvent présenter le désavantage d'être instables et explosifs selon leur nature.



Schéma 39 : Génération du métallanitrène à partir d'azoture

⁷⁵ 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

Les azotures sont utilisés dans des réactions d'azidation de liaisons $C(sp^2)=C(sp^2)$ d'une variété de substrats tels que des oléfines, des hétérocycles, des aromatiques ou encore des alcanes en présence de différents métaux (Rh, Ir, Ru, Co, Fe).^{76,77,78} L'équipe de Katsuki⁷⁹ a développé une méthode énantiosélective d'aziridination d'oléfinas terminales conjuguées, impliquant un azoture de sulfonyle et dont les excellents excès énantiomériques sont favorisés en présence d'un catalyseur au ruthénium (II) (**Schéma 40**). En effet la présence de ligands chiraux sur le catalyseur permet de favoriser l'addition du nitrène sur la double liaison carbone - carbone de l'oléfine selon une face préférentielle.

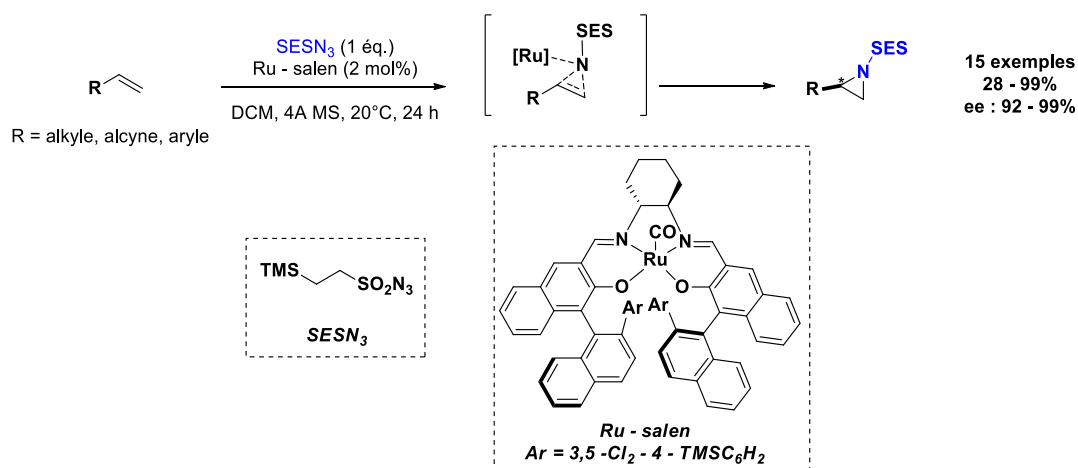


Schéma 40 : Synthèse énantiosélective d'aziridines à partir d'azotures

c. Les *N*-sulfonyloxycarbamates

En ce qui concerne les *N*-sulfonyloxycarbamates, il s'agit de composés stables mimant les azotures par le départ d'un groupement sulfonate (**Schéma 41**). Ils sont faciles à préparer mais il est indispensable d'ajouter une base afin de déprotonner l'azote et ainsi favoriser l'élimination du groupement sulfonate pour former le nitrène métallique attendu.

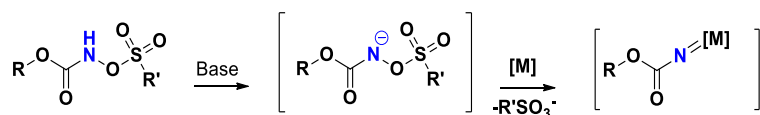


Schéma 41 : Formation du métallanitrène à partir de *N*-sulfonyloxycarbamates

⁷⁶ S. Cenini, G. La Monica, *Inorganica Chim. Acta*, **1976**, 18, 279–293

⁷⁷ D. Intrieri, P. Zardi, A. Caselli, E. Gallo, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 11440–11453

⁷⁸ K. Shin, H. Kim, S. Chang, *Acc. Chem. Res.*, **2015**, 48, 1040–1052

⁷⁹ T. Uchida, T. Katsuki, *Chem. Rec. N. Y. N.*, **2014**, 14, 117–129

Cette classe de précurseurs de nitrènes métalliques est notamment utilisée par l'équipe de Lebel en présence de complexe au rhodium ou au cuivre entre autres.^{80,81,82,83} Celle-ci a développé une aziridination stéréosélective de dérivés du styrène avec un *N*-tosyloxycarbamate chiral (**Schéma 42**).

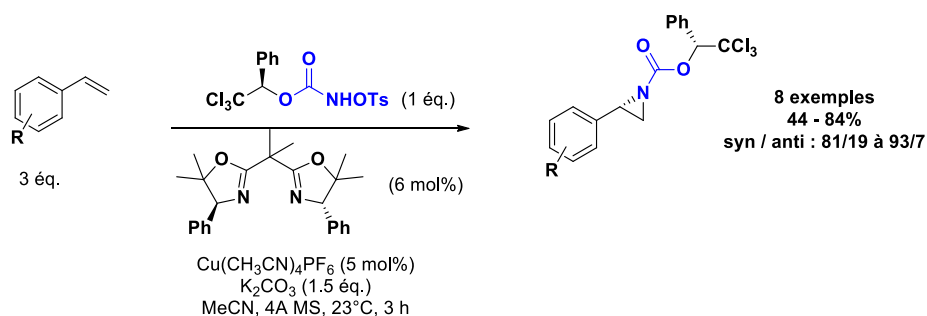


Schéma 42 : Aziridination stéréosélective à partir de *N*-sulfonyloxycarbamates

d. Les iminoiodanes

Les iminoiodanes sont l'un des précurseurs de nitrènes les plus utilisés actuellement. Ils ont été synthétisés pour la première fois par l'équipe du Pr. Yamada en 1975⁸⁴ en faisant réagir du (diacétoxyiodo)benzène avec du *p*-toluènesulfonamide en condition basique (**Schéma 43**).

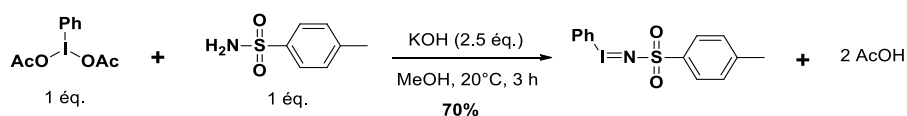


Schéma 43 : Première synthèse d'iminoiodanes

Une première utilisation de ce réactif en tant que source de nitrènes pour l'amination d'alcanes ou d'alcènes a principalement été décrite par Breslow⁸⁵ et Mansuy⁶⁷ en générant le nitrène à l'aide de porphyrines de fer (**Schéma 44**).

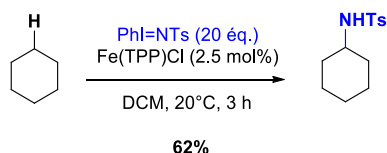


Schéma 44 : Amination C(sp³) - H du cyclohexane en présence d'iminoiodane

⁸⁰ K. Huard, H. Lebel, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 6222–6230

⁸¹ H. Lebel, C. Spitz, O. Leogane, C. Trudel, M. Parmentier, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5460–5463

⁸² H. Lebel, K. Huard, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 639–642

⁸³ H. Lebel, M. Parmentier, O. Leogane, K. Ross, C. Spitz, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 3396–3409

⁸⁴ Y. Yamada, T. Yamamoto, M. Okawara, *Chem. Lett.*, **1975**, 4, 361–362

⁸⁵ R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1982**, 1400–1401

Ces iminoiodanes sont aussi utilisés et préparés *in situ* depuis les années 2000, notamment par l'oxydation d'un dérivé d'amine par du (diacétoxyiodo)benzène⁸⁶ (**Schéma 45**). En présence d'un métal de transition, le métallanitrene est formé après élimination de l'iodure de phényle.

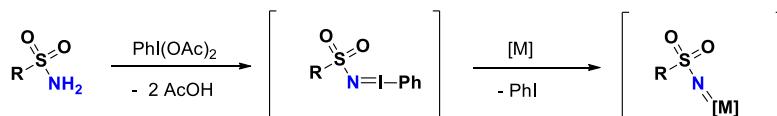


Schéma 45 : Formation du métallanitrene à partir d'iminoiodane

Les groupes de Che⁸⁷ et Du Bois⁸⁸ ont permis d'ouvrir la voie sur l'utilisation de ces composés pour l'amination inter- et intramoléculaire de liaisons C(sp³)-H d'hydrocarbures, *via* la formation de nitrenes en présence respectivement d'un catalyseur de type porphyrine de ruthénium ou de manganèse, ou d'un catalyseur au rhodium (**Schéma 46**).

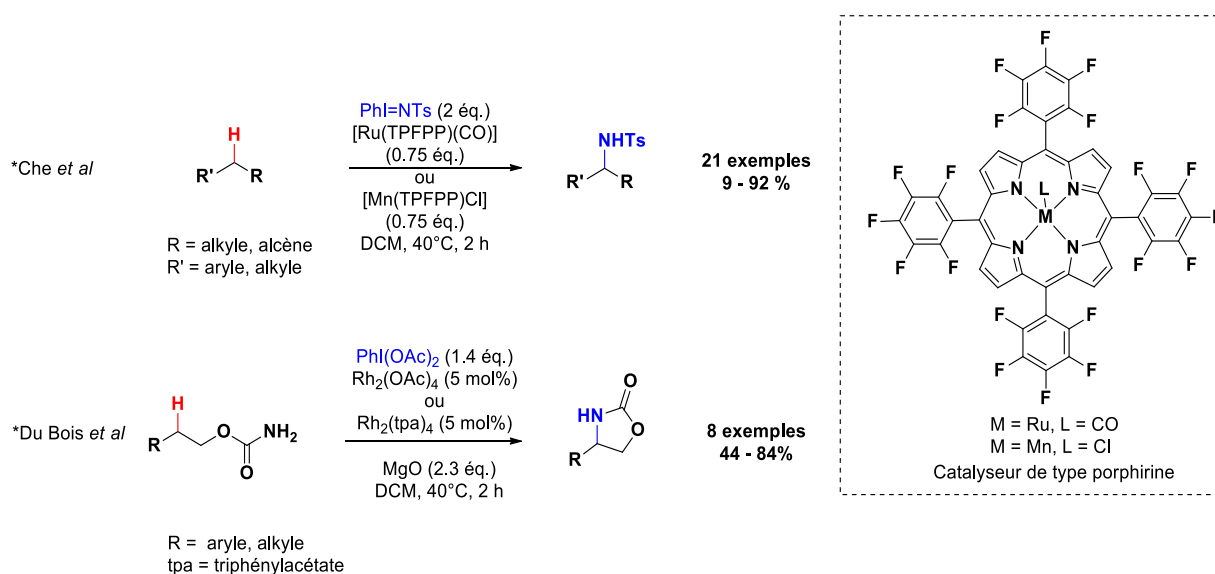


Schéma 46 : Amination inter- ou intramoléculaire à partir d'iminoiodane

Cette dernière méthode, très utilisée, permet de réaliser des réactions d'amination sur des liaisons C(sp³)-H aliphatiques ou benzyliques ainsi que des réactions d'aziridination et d'oxyamidation sur des liaisons C(sp²)=C(sp²) de styrènes, d'indoles ou encore d'énamides (**Schéma 47**).⁸⁹

⁸⁶ P. Dauban, R. H. Dodd, *Synlett*, **2003**, 2003, 1571–1586

⁸⁷ X.-Q. Yu, J.-S. Huang, X.-G. Zhou, C.-M. Che, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2233–2236

⁸⁸ C. G. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, **2001**, 40, 598–600

⁸⁹ M. Mazurais, thèse de chimie organique, Université Paris - Sud, **2015**

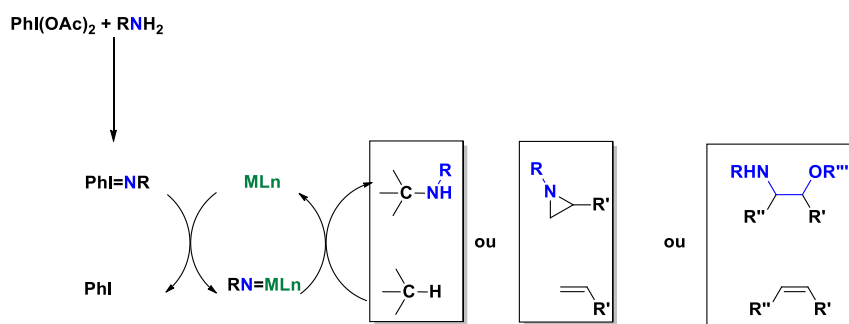


Schéma 47 : Insertion de métallanitrène sur diverses liaisons

Dans la suite de cette partie, une présentation non exhaustive des méthodes d'aziridination et d'oxyamidation de liaisons $C(sp^2)=C(sp^2)$ par transfert de nitrènes est proposée. Concernant les liaisons $C(sp^3)-H$, une étude bibliographique sera proposée dans le chapitre correspondant de cette thèse.

3. Application des nitrènes métalliques

a. Réactions d'aziridination par transfert de nitrènes métallocatalysé

Les aziridines sont les plus petits hétérocycles contenant un atome d'azote, et constituent des motifs moléculaires très employés ces dernières années, de part leur présence dans de nombreuses molécules bioactives, comme la Madurastatine A1, un antibiotique (Figure 4).⁹⁰

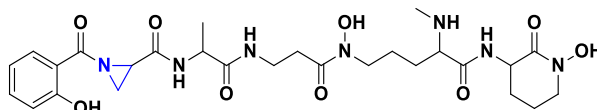


Figure 4 : Madurastatine A1 - Propriétés antibactériennes

La synthèse d'aziridines est possible *via* l'addition de nitrènes métalliques sur des liaisons $C(sp^2)=C(sp^2)$ sur une variété de substrats. Nous allons, ici, détailler ces différentes voies de synthèse.⁹¹

Une première aziridination par transfert de nitrène a été réalisée par Kwart et Khan en 1967 sur une oléfine de type cyclohexène en présence d'un azoture de sulfonyle catalysée par du cuivre (0).⁶⁶ La réaction, peu contrôlée, conduit au produit d'aziridination isolé avec un faible rendement de 15%, et donne également une faible proportion du produit issu de l'amination de la liaison $C(sp^3)-H$ allylique du cyclohexène (Schéma 48). Ces faibles rendements s'expliquent par la dégradation de l'azoture de sulfonyle observée par des dégagements gazeux de dioxyde de soufre.

⁹⁰ K. Harada, K. Tomita, K. Fujii, K. Masuda, Y. Mikami, K. Yazawa, H. Komaki, *J. Antibiot. (Tokyo)*, **2004**, 57, 125–135

⁹¹ L. Degennaro, P. Trincherà, R. Luisi, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 7881–7929

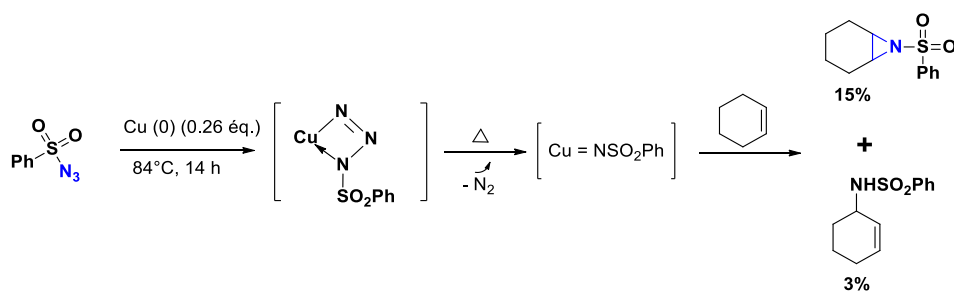


Schéma 48 : Aziridination du cyclohexène en présence d'azoture

En outre, le groupe de Katsuki dont nous avons évoqué précédemment les travaux sur l'aziridination énantiosélective à partir d'azoture de 2-(triméthylsilyl)éthanesulfonyl et d'un catalyseur au ruthénium sur des oléfines terminales (**Schéma 40**), a également appliqué sa méthode asymétrique sur des vinyldétones avec de très bons rendements et une haute énantiosélectivité (**Schéma 49**).⁹² La sélectivité est favorisée par la présence de ligands chiraux sur le catalyseur au ruthénium, permettant ainsi d'orienter l'addition du nitrène sur la double liaison carbone – carbone des vinyldétones.

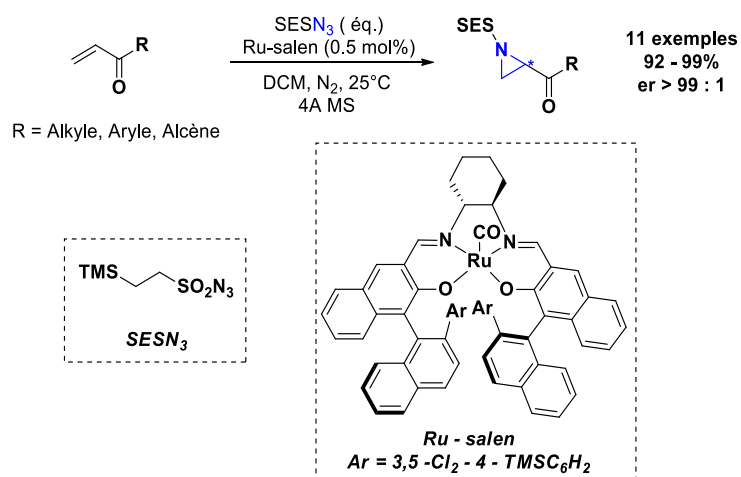


Schéma 49 : Aziridination énantiosélective de vinyldétones en présence d'azoture

Cette méthode a été valorisée par la synthèse totale d'un précurseur agoniste des récepteurs de la dopamine D3 avec un excellent rendement et une totale stéréosélectivité (**Schéma 50**).

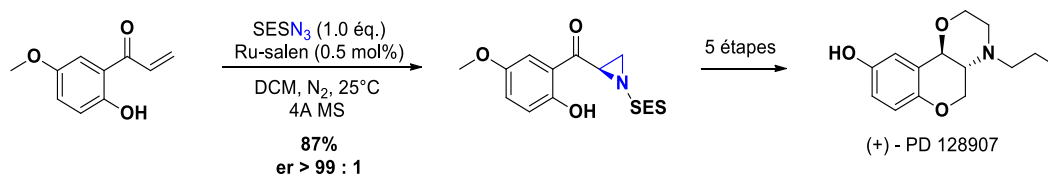


Schéma 50 : Application d'aziridination énantiosélective en synthèse totale

⁹² Y. Fukunaga, T. Uchida, Y. Ito, K. Matsumoto, T. Katsuki, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4658–4661

Par ailleurs, bien que les haloamines ont été peu utilisées, les travaux du groupe de Zhang sont intéressants à citer pour ce qui concerne l'aziridination efficace d'alcènes catalysée par des complexes de porphyrines de cobalt, en présence de bromamine-T.⁹³ La méthode ne produit que du bromure de sodium comme sous-produit, et donne d'excellents rendements à température ambiante (**Schéma 51**).

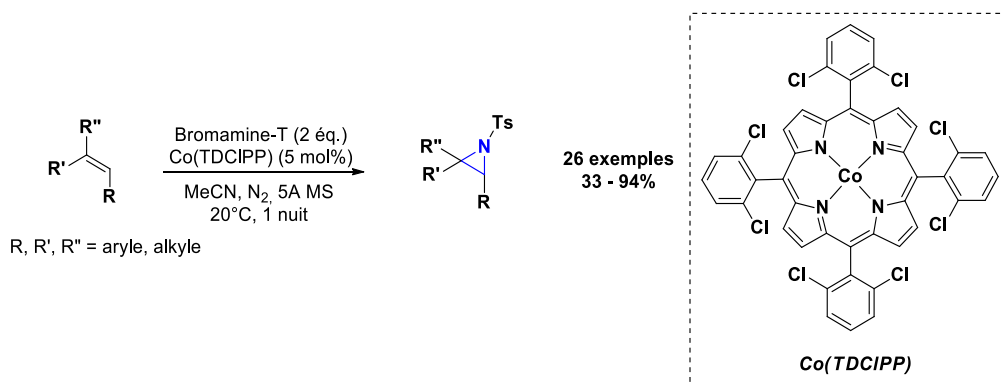


Schéma 51 : Aziridination d'alcènes en présence de bromamine-T

L'équipe de Lebel a quant à elle décrit l'aziridination intramoléculaire et stéréospécifique de *N*-tosyloxycarbamates allyliques (**Schéma 52**). La réaction est catalysée par de l'acétate de rhodium (II) et permet d'obtenir un seul diastéréoisomère de 3-oxa-1-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one avec de bons rendements allant jusqu'à 79%.⁹⁴

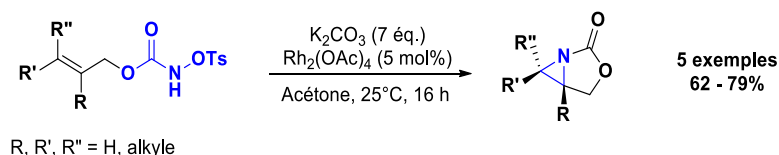


Schéma 52 : Aziridination intramoléculaire de *N*-tosyloxycarbamates allyliques

Plus récemment, la même équipe a développé une première aziridination stéréosélective substrat - dépendant sur des dérivés de type styrènes, en utilisant des *N*-tosyloxycarbamates chiraux et un catalyseur au rhodium chirale. Cette méthode est très intéressante, puisque la stéréochimie diffère selon les conditions opératoires utilisées (**Schéma 53**).

En effet, en présence d'une catalyse au rhodium (II), la chiralité de l'aziridine est induite par le *N*-tosyloxycarbamate, qui agit comme une copule chirale.⁸¹ En revanche, avec un catalyseur au cuivre, c'est la stéréochimie du ligand bis-oxazoline qui induit la chiralité de l'aziridine (**Schéma 54**).⁸³

⁹³ G.-Y. Gao, J. D. Harden, X. P. Zhang, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3191–3193

⁹⁴ H. Lebel, K. Huard, S. Lectard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 14198–14199

*Sélectivité induite par le *N*-tosyloxycarbonate :

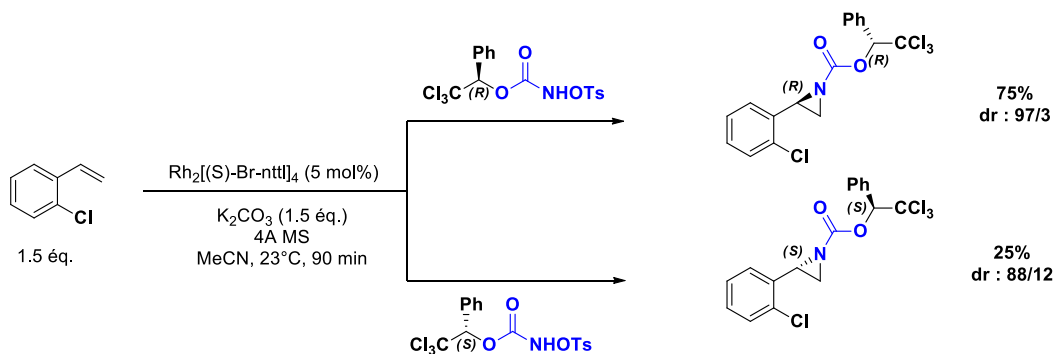


Schéma 53 : Aziridination stéréosélective dépendante de la configuration du *N*-tosyloxycarbonate

*Sélectivité dépendante du ligand :

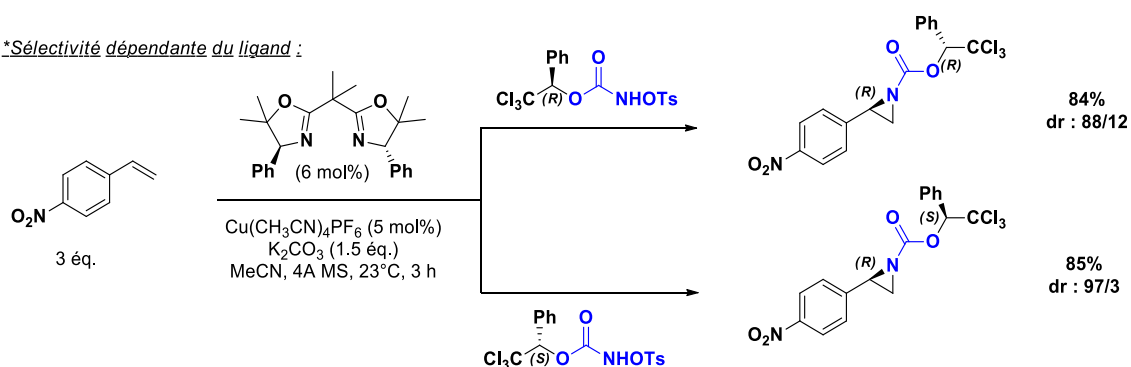


Schéma 54 : Aziridination stéréosélective dépendante du ligand

Les iminoiodanes ont également été employés pour la synthèse d'aziridines. Les groupes d'Evans⁹⁵ et Müller⁹⁶ ont décrit l'aziridination d'alcènes de type styrène ou vinylester, respectivement par une catalyse au cuivre (I) ou au rhodium (II) (**Schéma 55**), à partir d'iminoiodanes porteurs d'un groupe tosyloxy ou nosyle.

⁹⁵ D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6744–6746

⁹⁶ P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1543–1548

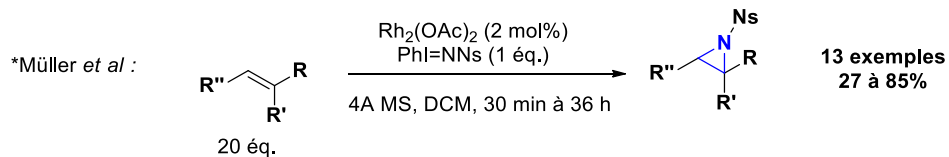
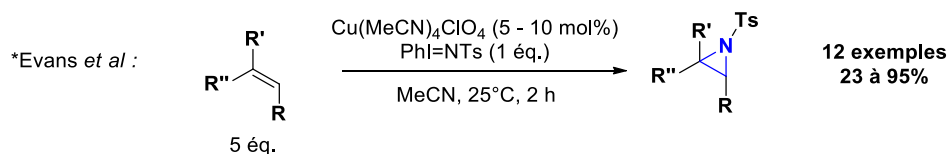


Schéma 55 : Aziridination d'alcènes de type styrène et vinylester

Dans les années 2000, Wang et Ding⁹⁷ ont décrit une aziridination énantiosélective d'oléfines activées par un groupement ester, dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus par Evans mais en y ajoutant un ligand (L) chiral plus complexe (**Schéma 56**). La méthode conduit à de très bons rendements et une excellente énantiosélectivité, toutefois elle nécessite de procéder à -78°C en travaillant avec un excès de cinq équivalents d'oléfine. De plus, la présence d'un groupement activant, ici un ester, semble être essentielle pour conserver un bon stéréocontrôle, puisque la réaction sur le styrène a montré une très faible stéréosélectivité, donnant un excès énantiomérique de 28%.

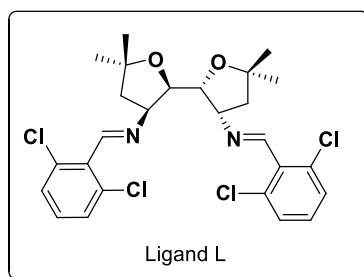
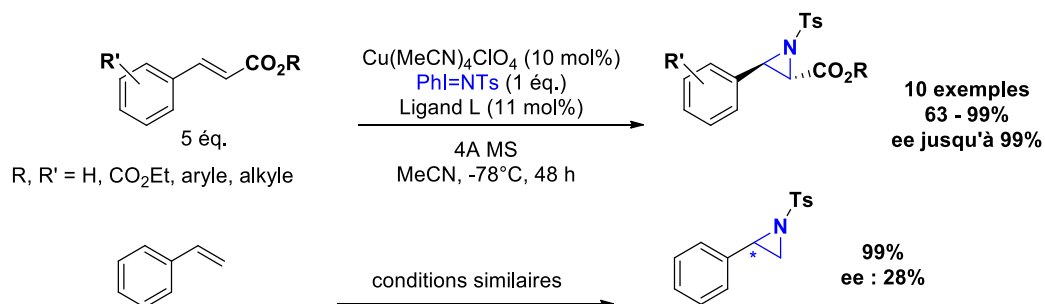


Schéma 56 : Aziridination d'oléfines activées par un groupement ester

⁹⁷ X. Wang, K. Ding, *Chem.Eur. J.*, **2006**, *12*, 4568–4575

En 2010, l'équipe de Perez a développé un système catalytique permettant la synthèse régiosélective et stéréospécifique de vinylaziridines à partir de diènes non-symétriques (**Schéma 57**).⁹⁸ La méthode tolère de nombreux groupements fonctionnels, et ne nécessite qu'une faible charge catalytique pour une quantité stœchiométrique du diène. Le catalyseur conduit à une haute régiosélectivité sur la double liaison en position α , conduisant principalement au composé *trans*. Par ailleurs, la présence d'un groupement hydroxyle libre semble essentielle pour cette régiosélectivité (compétition entre les doubles liaisons α et β) en permettant d'activer la liaison α grâce à une complexation avec le catalyseur, mais n'a pas d'influence sur la stéréosélectivité (formation des composés *cis* ou *trans*).

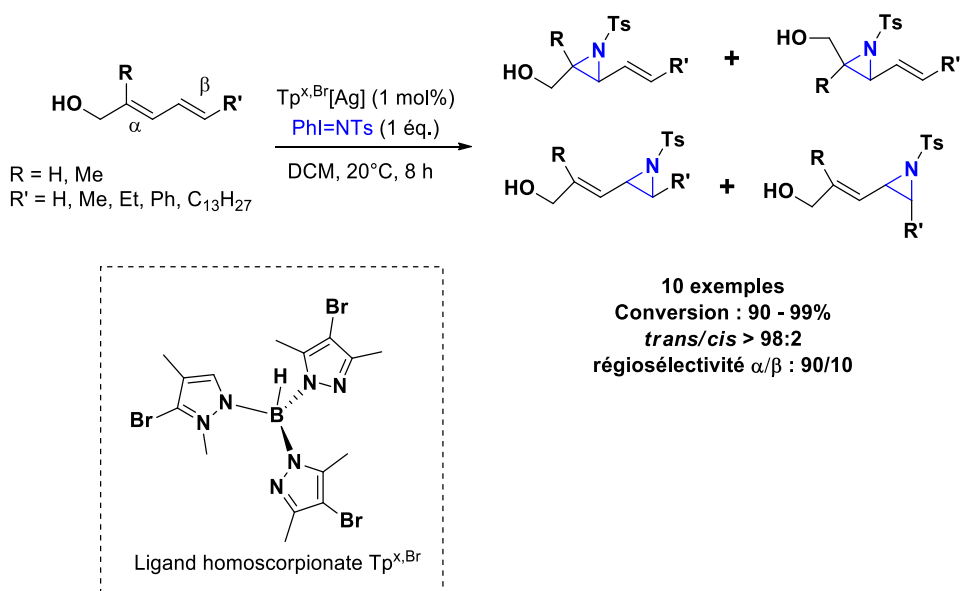


Schéma 57 : Synthèse régiosélective et stéréospécifique de vinylaziridines

Un autre moyen pour réaliser des réactions d'aziridination est de générer l'iminoiodane *in situ* par oxydation d'un composé aminé à l'aide d'un réactif d'iode hypervalent. Cela permet de s'affranchir de la synthèse et de l'isolement fastidieux des iminoiodanes, du fait de leur faible stabilité et des risques de dégradation. Les sulfonamides, les sulfonimidamides et les sulfamates sont de bons donneurs d'azotes pour l'aziridination métallocalysée d'oléfines en présence d'un oxydant.

L'équipe de Dodd et Dauban ont ainsi décrit un premier exemple de ce type par catalyse au cuivre à partir d'un dérivé d' α -allylglycine avec une faible conversion d'environ 30% et une diastéréosélectivité modeste (**Schéma 58**). La génération du nitrène est réalisée grâce à l'oxydation du

⁹⁸ J. Llaveria, Á. Beltrán, M. M. Díaz-Requejo, M. I. Matheu, S. Castellón, P. J. Pérez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 7092–7095

2-triméthylsilyléthanesulfonamide (SES NH_2) par du iodosobenzène, et en présence d'un catalyseur au cuivre.⁹⁹

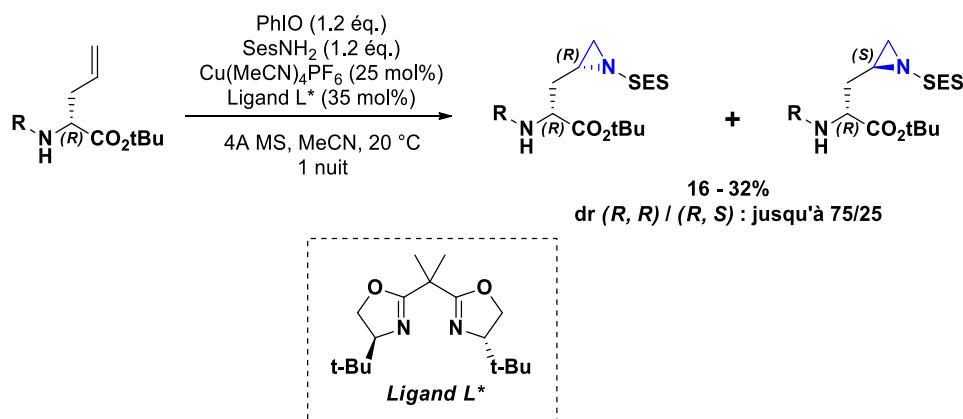


Schéma 58 : Aziridination d'un dérivé d'allylglycine par génération *in situ* de l'iminoiodane

Quelques années plus tard, le même groupe a développé une méthode d'aziridination d'oléfines diastéréosélective médiée au cuivre, en utilisant un sulfonimidamide comme source de nitrène chiral (**Schéma 59**).¹⁰⁰ Ainsi en présence du même ligand L* décrit ci-dessus, le produit issu de l'aziridination du styrène a été obtenu en utilisant différents sulfonimidamides de configuration absolue (*R*) ou (*S*). Dans ces conditions, de bons rendements et une diastéréosélectivité jusqu'à 65% ont été obtenus.

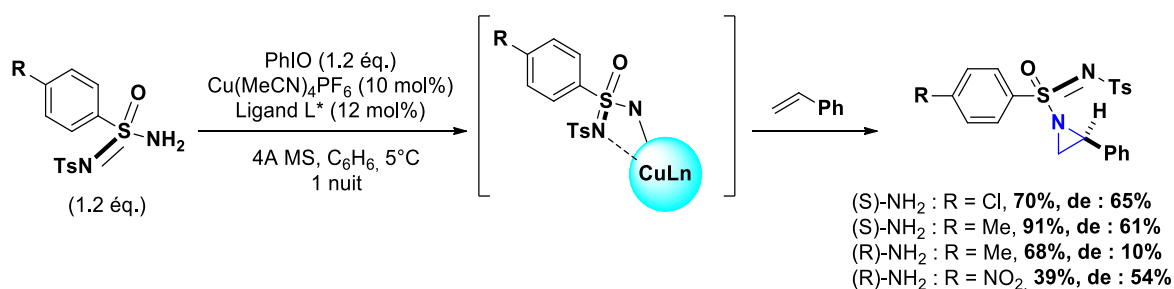


Schéma 59 : Aziridination diastéréosélective d'oléfines en présence de sulfonimidamides chiraux

Une autre source d'azote a en outre été exploitée par l'équipe de Du Bois. Ici, l'association d'un sulfamate d'ester et d'une catalyse au rhodium (II) a permis de réaliser l'aziridination stéréosélective d'alcènes. Dans un premier temps, une réaction d'aziridination diastéréosélective intramoléculaire en présence de sulfamates d'ester chiraux a conduit aux aziridines correspondantes

⁹⁹ L. Sanière, L. Leman, J.-J. Bourguignon, P. Dauban, R. H. Dodd, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 5889–5897

¹⁰⁰ F. Robert-Peillard, P. H. Di Chenna, C. Liang, C. Lescot, F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Tetrahedron Asymmetry*, **2010**, 21, 1447–1457

avec une haute stéréosélectivité (**Schéma 60**). Celle – ci s’explique par un état de transition chaise qui permet de minimiser les interactions gauches entre les différents groupements.¹⁰¹

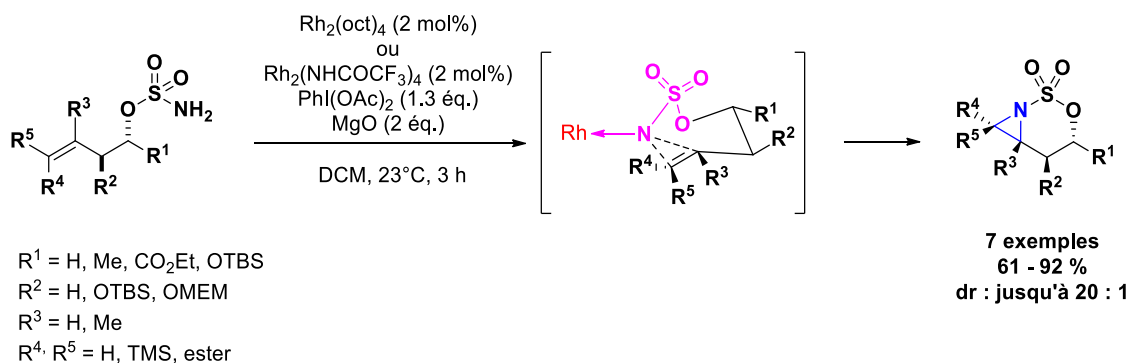


Schéma 60 : Aziridination intramoléculaire d'alcènes en présence de rhodium

Par la suite, la même méthodologie a été appliquée selon un processus intermoléculaire sur des alcènes en utilisant du 2,2,2-trichloroéthyl sulfamate (NH_2Tces) comme source azotée (**Schéma 61**). Cette méthode a conduit à une excellente stéréosélectivité sur le β -méthylstyrène *cis* et *trans*.

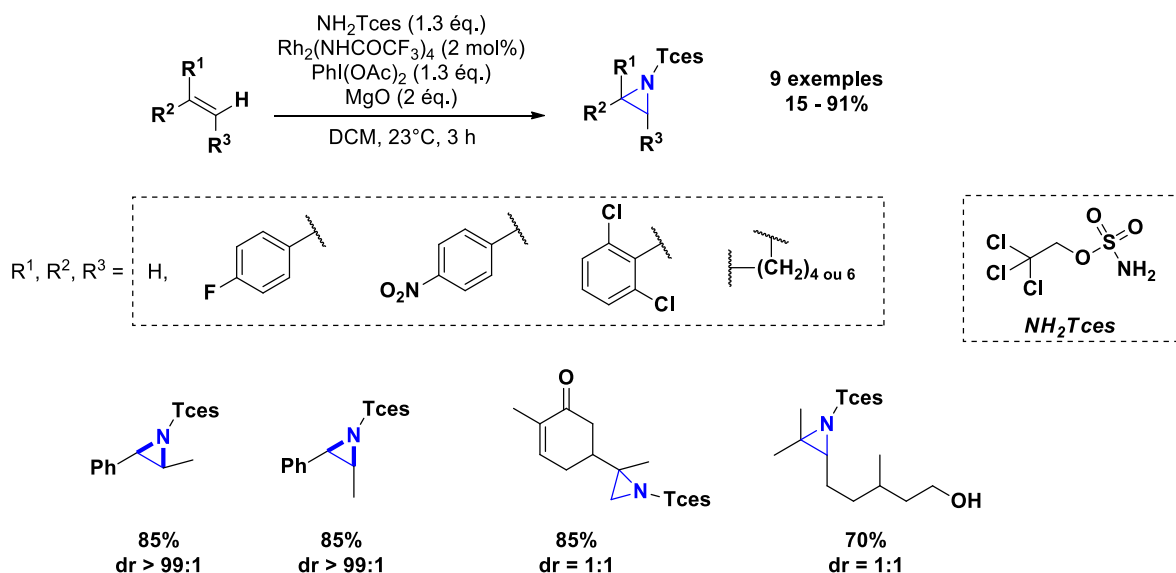


Schéma 61 : Aziridination intermoléculaire d'alcènes en présence de rhodium

En parallèle, l'équipe de Dauban a décrit une méthode d'aziridination énantiosélective intramoléculaire à partir de sulfamates en présence d'une catalyse au cuivre (**Schéma 62**).¹⁰² La stéréosélectivité est contrôlée par un ligand bis-oxazoline d'Evans, qui permet d'obtenir des aziridines bicycliques avec de très bons rendements de l'ordre de 80% et un haut niveau d'énantiosélectivité allant jusqu'à un ratio 92 : 8.

¹⁰¹ K. Guthikonda, P. M. Wehn, B. J. Caliendo, J. Du Bois, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11331–11342

¹⁰² A. Estéoule, F. Durán, P. Retailleau, R. H. Dodd, P. Dauban, *Synthesis*, **2007**, 8, 1251–1260

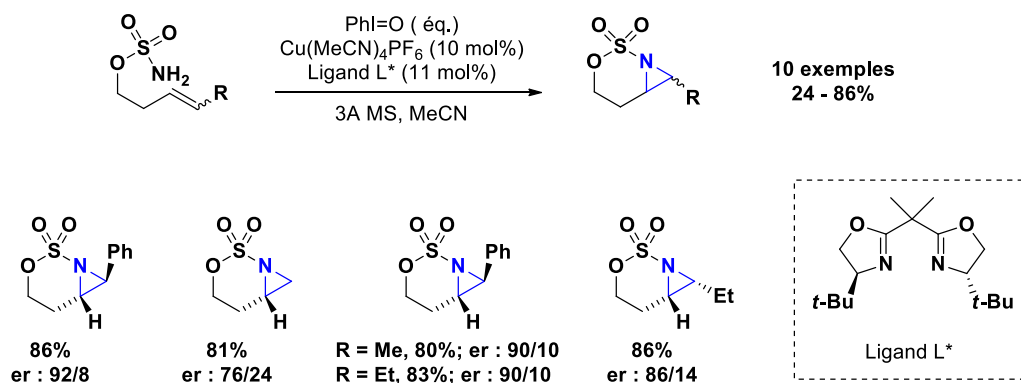


Schéma 62 : Aziridination énantiosélective intramoléculaire d'alcènes par un sulfamate

Les nitrènes peuvent donc s'additionner, selon différentes conditions opératoires, sur des liaisons $C(sp^2)=C(sp^2)$ de dérivés du styrène, d'alcènes activés ou non, pour former des aziridines. Ces réactions sont possibles avec différents précurseurs de nitrènes, selon un processus intra- ou intermoléculaire, et ce de manière stéréosélective et régiosélective.

Toutefois, il est également possible d'additionner des nitrènes sur des liaisons $C(sp^2)=C(sp^2)$ selon une réaction d'oxyamidation afin d'accomplir une difonctionnalisation en introduisant en une seule fois une fonction azotée et une fonction oxygénée. La régio- et la stéréosélectivité de cette réaction devenant des verrous à contrôler.

b. Réactions d'oxyamidation par transfert de nitrènes

b.1. Selon un processus intramoléculaire

L'équipe de Padwa¹⁰³ décrit pour la première fois en 2002, l'oxyamidation d'indoles catalysée au rhodium (II) à partir d'un carbamate terminal et en présence d'iodosobenzène en tant qu'agent oxydant (**Schéma 63**). Dans ces conditions, le composé spirannique issu de l'addition du nitrène sur la position C₃ de l'indole est obtenu avec un rendement de 64% et une diastéréosélectivité totale en faveur du composé *cis*. Ici, l'intermédiaire observé n'est pas une aziridine mais une espèce zwitterionique.

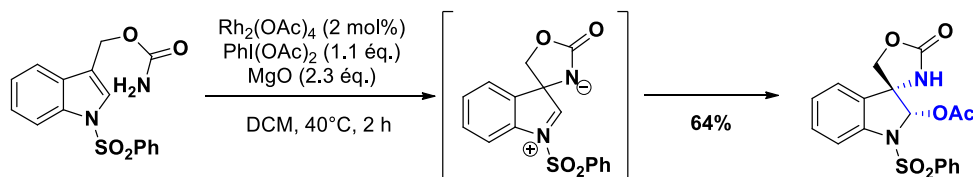


Schéma 63 : Oxyamidation intramoléculaire d'indoles catalysée au rhodium

¹⁰³ A. Padwa, T. Stengel, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2137–2139

A contrario, en 2009 l'équipe de Rojas décrit une réaction d'oxyamidation intramoléculaire sur des glycols¹⁰⁴ avec une diastéréosélectivité en faveur du composé *trans* (**Schéma 64**). Ainsi, en passant par une aziridine, la diastéréosélectivité en faveur du composé *trans* prédomine, tandis qu'en passant par un intermédiaire iminium (**Schéma 63**), une diastéréosélectivité *cis* majoritaire est observée.

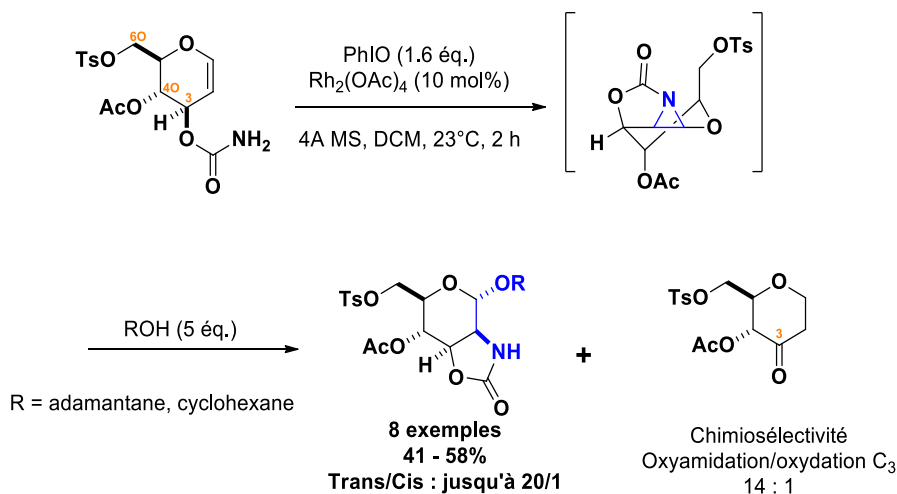


Schéma 64 : Oxyamidation intramoléculaire de glycols

Cette étude montre également l'effet des groupements protecteurs et du solvant sur la chimiosélectivité et la stéréosélectivité. En effet, dans les solvants peu polaires, une sélectivité de l'anomère α est préférentiellement observée. Par ailleurs, la nature des groupements protecteurs en position 4O et 6O influent sur le contrôle de la stéréosélectivité en position anomérique. Ainsi, des groupements acétates ou tosyloxy favorisent l'addition en position α uniquement, tandis que la présence de groupements benzyloxy ou silyloxy conduit à des mélanges anomériques α et β . Ceci s'explique par l'influence stérique et électronique induite par ces groupements. De plus, avec des groupements électroattracteurs, par exemple les acétates, la liaison C(sp³)-H position C₃ est désactivée, limitant ainsi l'oxydation de cette position, conduisant à une bonne chimiosélectivité de 14 : 1 en faveur de la réaction d'oxyamidation intramoléculaire.

Cela s'explique par le fait que la conformation d'un glycol est très sensible au type de protection des hydroxyles. C'est pourquoi en modifiant les groupements protecteurs des positions 4O et 6O, il a été possible de limiter l'oxydation de la position C₃ et de favoriser l'addition de l'anomère α . En outre, la formation d'une aziridine est postulée, bien que l'existence de celle-ci n'ait pas pu être prouvée. L'aziridine s'ouvrirait alors par attaque d'un nucléophile extérieur, en l'occurrence un alcool, favorisant ainsi la diastéréosélectivité *trans* des composés anomériques α obtenus (**Schéma 65**).

¹⁰⁴ R. Gupta, K. M. Sogi, S. E. Bernard, J. D. Decatur, C. M. Rojas, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1527–1530

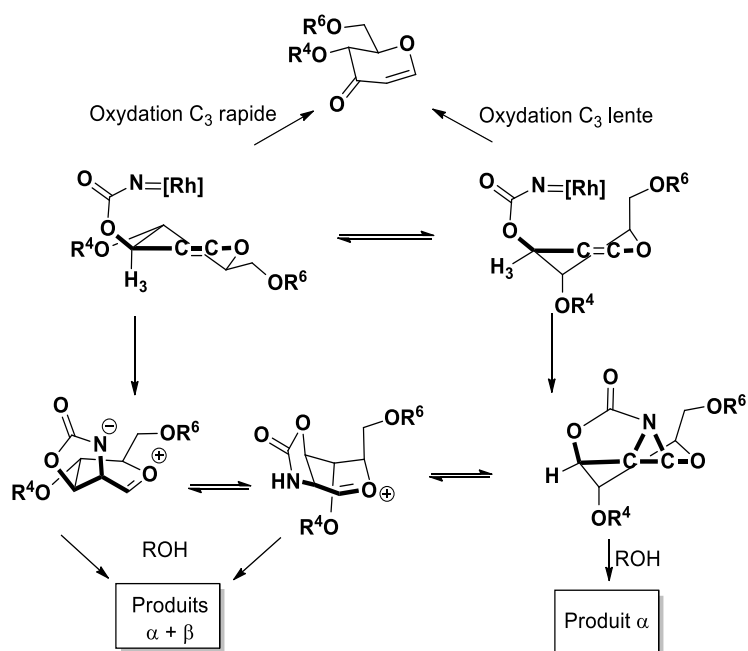


Schéma 65 : Mécanisme illustrant l'effet des groupements protecteurs

En parallèle, l'équipe de Liu^{105,106} décrit une méthode élégante pour obtenir l'un ou l'autre des stéréoisomères oxyamidés du glycol, en fonction de l'emplacement du sulfamate sur l'une des positions du substrat (**Schéma 66**). En effet, l'encombrement par le sulfamate implique une attaque préférentielle du nucléophile par la face la moins encombrée.

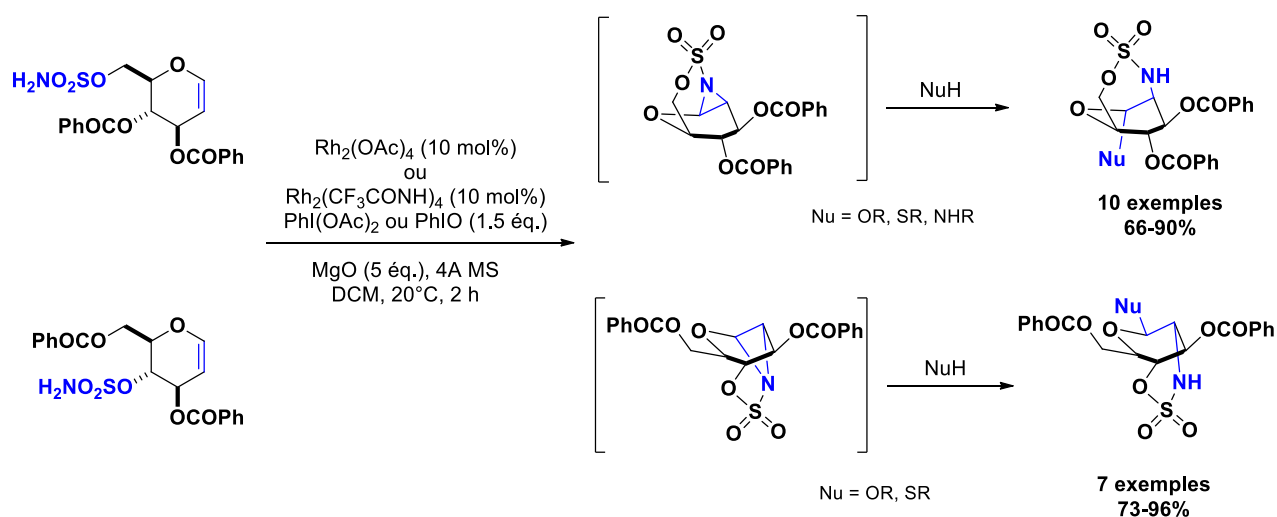


Schéma 66 : Oxyamidation de glycol stéréocontrôlée par les substituants

¹⁰⁵ R. Lorpitthaya, Z.-Z. Xie, J.-L. Kuo, X.-W. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 1561–1570

¹⁰⁶ R. Lorpitthaya, Z.-Z. Xie, K.B. Sophy, J.-L. Kuo, X.-W. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 588–594

Tout récemment, l'équipe de Diaz¹⁰⁷ a développé une méthode d'oxyamidation intramoléculaire régiosélective et stéréosélective de diènes (**Schéma 67**). Dans un premier temps, l'oxyamidation assistée par l'acétate de rhodium (II) conduit à un mélange des deux énantiomères de l'oxazolidinone. Puis, une résolution chirale par *N*-acylation permet de séparer les deux énantiomères avec des excès allant jusqu'à 96%.

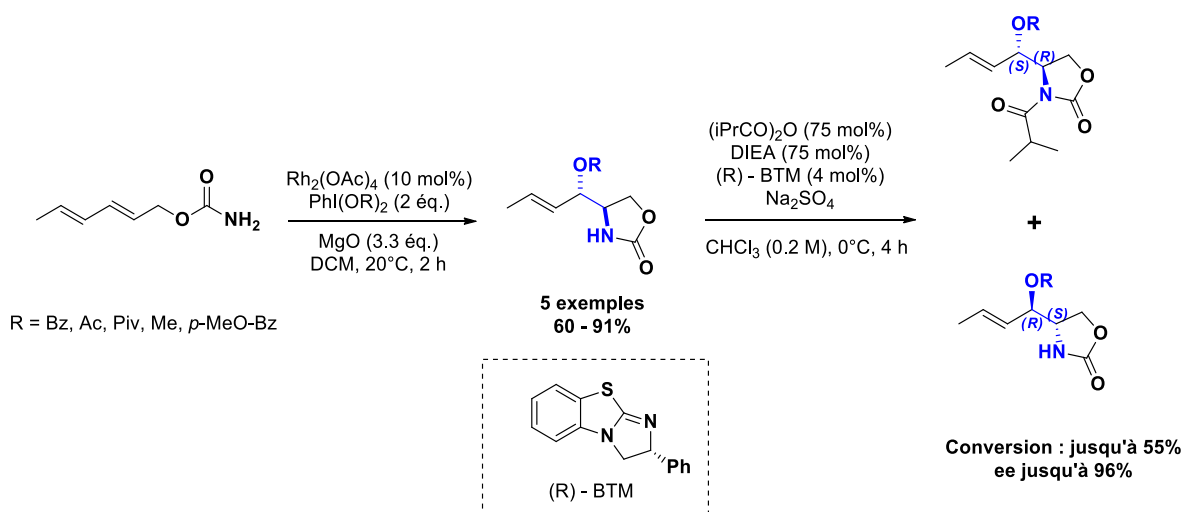


Schéma 67 : Oxyamidation régiosélective et stéréosélective de diènes

La diisopropyléthylamine permet de piéger l'acide formé *in situ*, ce dernier pouvant réduire l'activité du catalyseur, tandis que le sulfate de sodium est nécessaire pour réaliser la réaction en milieu parfaitement anhydre, la présence d'eau risquant de réagir avec l'intermédiaire *N*-acyliminium, très réactif. La présence d'un organocatalyseur induit l'énantiosélectivité grâce à la formation de plusieurs liaisons hydrogène entre le catalyseur, le lactame et l'isopropylate favorisant ainsi un état de transition stable (**Schéma 68**). Le groupement isopropylate, en particulier, aide à la formation de la liaison C - N *via* une déprotonation concertée de l'hydrogène du lactame en équilibre avec sa forme lactime (**Schéma 69**).

¹⁰⁷ J. Guasch, I. Giménez-Nueno, I. Funes-Ardoiz, M. Bernús, M. I. Matheu, F. Maseras, S. Castellón, Y. Díaz, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, 4635–4642

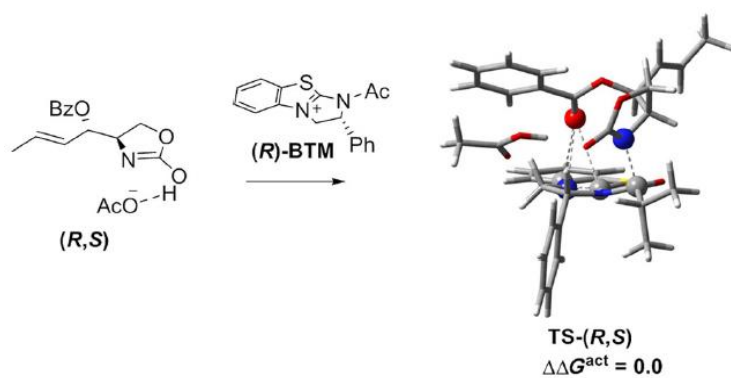


Schéma 68 : Interaction hydrogène lors de la *N*-acylation

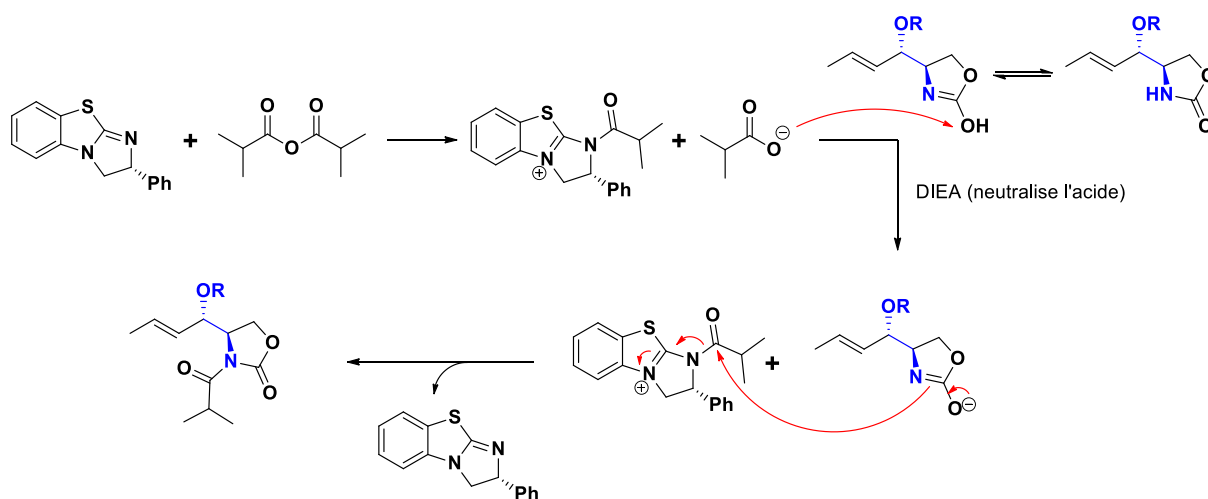


Schéma 69 : Mécanisme de *N* - acylation

Cette méthode est ainsi appliquée à la synthèse énantiosélective d'un analogue de la sphingosine, à la base de la structure des sphingolipides présentes dans les membranes plasmiques des cellules (Schéma 70).

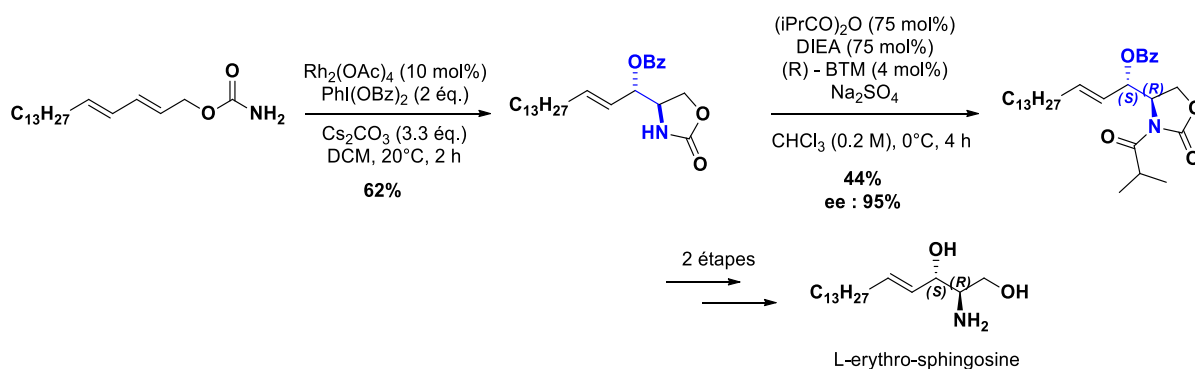


Schéma 70 : Oxyamidation stéréosélective appliquée à la synthèse d'une sphingosine

b.2. Selon un processus intermoléculaire

A partir des résultats d'amination intermoléculaire de liaisons $C(sp^2)=C(sp^2)$ décrits par Evans en 1994,⁹⁵ plusieurs études ont ensuite été conduites pour la formation intermoléculaire de liaisons C – N, notamment *via* l'oxyamidation intermoléculaire induite par des nitrènes sur un glycal (**Schéma 71**), développée par Du Bois en 2006.¹⁰¹

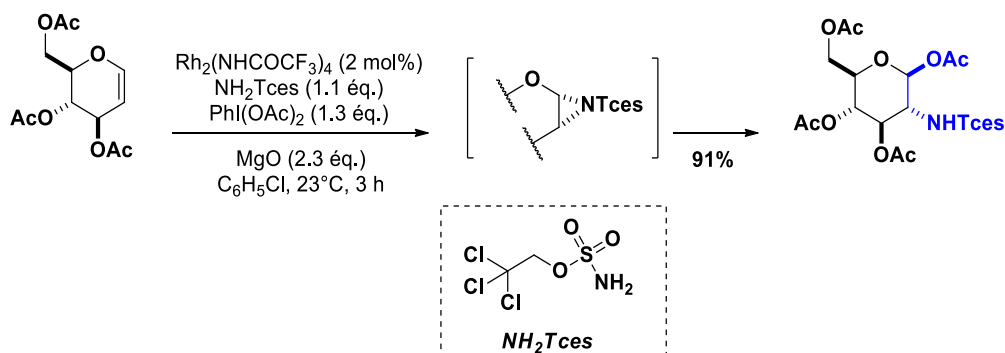


Schéma 71 : Oxyamidation intermoléculaire de glycals

L'équipe de Du Bois a également isolé plusieurs aziridines à partir de différents substrats tels que des alcènes aliphatiques et styréniques. L'ouverture de ces aziridines est alors possible par ajout d'un nucléophile ($-SPh$, $-N_3$, $-NHBn$, $-OH$),¹⁰⁸ conduisant à des produits difonctionnalisés en faveur du diastéréoisomères *trans* uniquement (**Schéma 72**), ce qui tend à confirmer la formation de l'aziridine intermédiaire lors de la réaction d'oxyamidation où le composé *trans* est majoritairement obtenu.

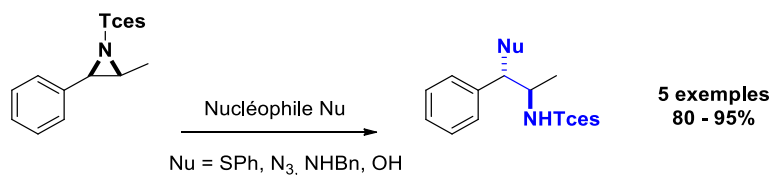


Schéma 72 : Oxyamidation *via* l'ouverture d'aziridines

En 2010, l'équipe de Dodd et Dauban utilise le $Rh_2(esp)_2$, un catalyseur préalablement décrit par Du Bois,¹⁰⁹ pour étudier la réaction d'oxyamidation sur les indoles¹¹⁰ (**Schéma 73**). La nature du nucléophile induit la diastéréosélectivité puisque le composé *trans* est uniquement obtenu dans le cas où le méthanol est utilisé en tant que nucléophile. Dans le cas où l'indole est substitué en position C_3 , il est intéressant de noter que l'oxyamidation conduit à l'autre régioisomère *cis*.

¹⁰⁸ K. Guthikonda, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 13672–13673

¹⁰⁹ C. G. Espino, K. W. Fiori, M. Kim, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 15378–15379

¹¹⁰ S. Beaumont, V. Pons, P. Retailleau, R. H. Dodd, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 1634–1637

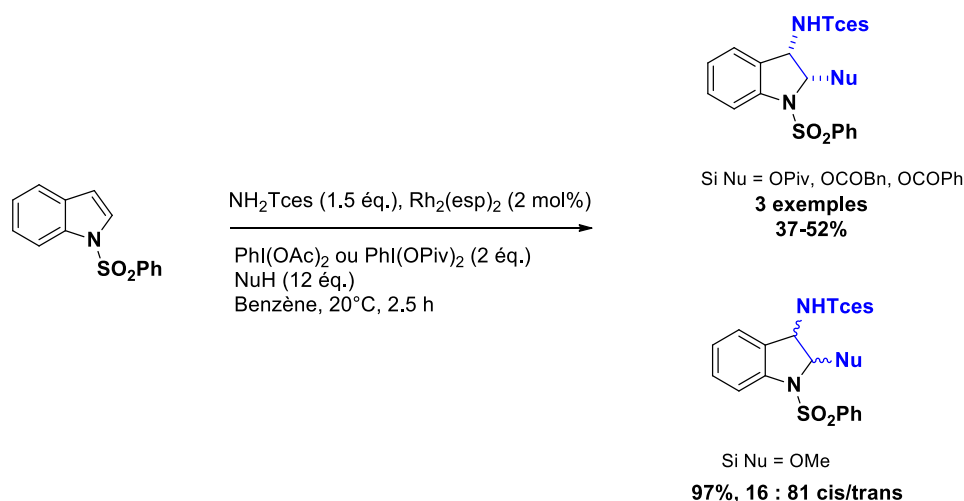


Schéma 73 : Oxyamidation intermoléculaire d'indoles

L'étude mécanistique (**Schéma 74**) montre la formation d'un métallanitrène, généré *in situ* par le rhodium (II) et l'iminoiodane, s'additionnant sur la liaison π de l'indole pour former une aziridine. Si l'indole n'est pas substitué, l'ouverture favorisée de l'aziridine est celle conduisant à l'intermédiaire iminium, tandis que si l'indole est substitué en position C₃, l'aziridine s'ouvrira de telle sorte à générer l'intermédiaire carbocation le plus stable, donc le plus substitué. Ces deux intermédiaires peuvent alors subir l'attaque d'un nucléophile extérieur selon une substitution nucléophile d'ordre 1 pour conduire au diastéréoisomère *cis*, de régiosélectivité inversée lorsque l'indole est substitué. Dans le cas de l'utilisation du méthanol, celui-ci est suffisamment nucléophile pour réagir directement sur l'aziridine selon une substitution nucléophile d'ordre 2, conduisant au diastéréoisomère *trans* uniquement.

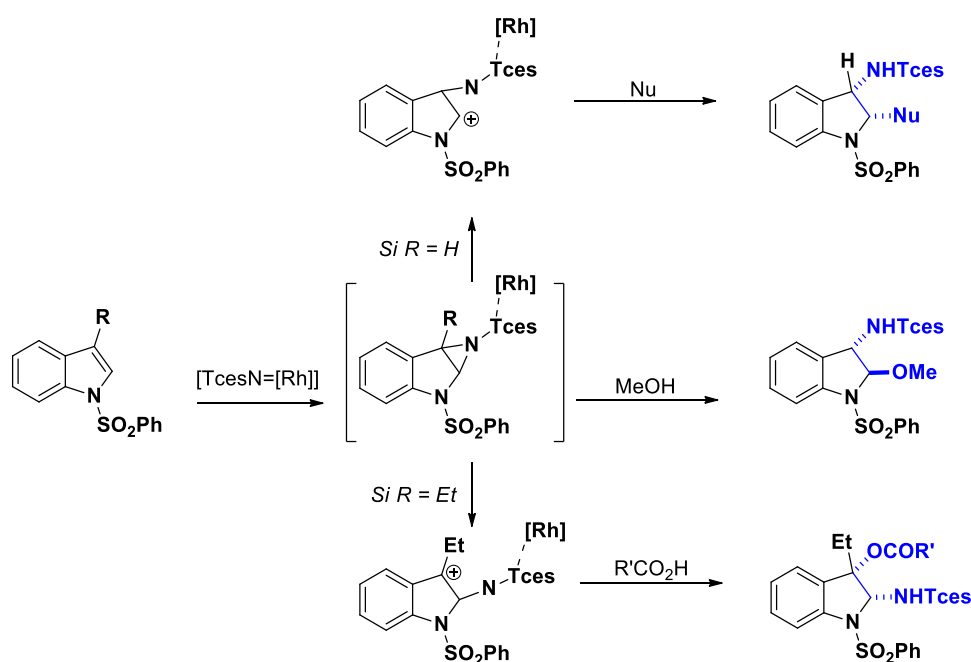


Schéma 74 : Mécanisme d'oxyamidation intermoléculaire d'indoles

Un an plus tard, l'équipe de Dodd propose une méthode d'oxyamidation sur des dérivés d'énamides acycliques de type styrène (**Schéma 75**).¹¹¹ Leur méthode implique l'utilisation d'une catalyse au cuivre (I) et d'un iminoiodane porteur d'un groupe nosyle en tant que source de nitrènes. En outre, l'utilisation d'un ligand chiral particulier, permet d'obtenir pour cette réaction des excès énantiomériques allant jusqu'à 94%.

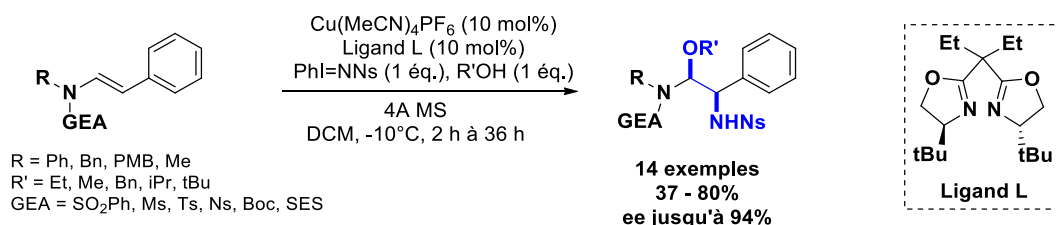


Schéma 75 : Oxyamidation d'énamides acycliques de type styrène

En 2014, l'équipe de Dauban¹¹² décrit l'oxyamidation d'alcènes aromatiques et aliphatiques non activés dans les conditions de Du Bois (**Schéma 76**), en présence d'un large excès d'acide acétique pour favoriser l'attaque du nucléophile correspondant, et éviter les réactions secondaires.

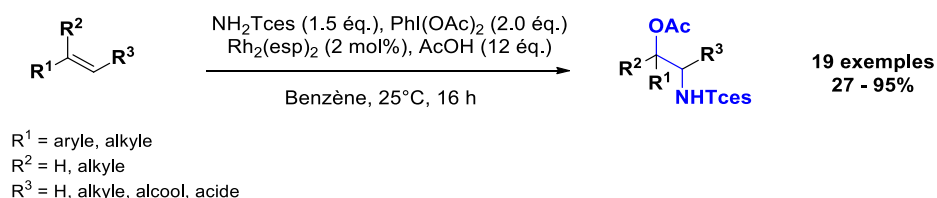


Schéma 76 : Oxyamidation d'alcènes aromatiques et aliphatiques non activés

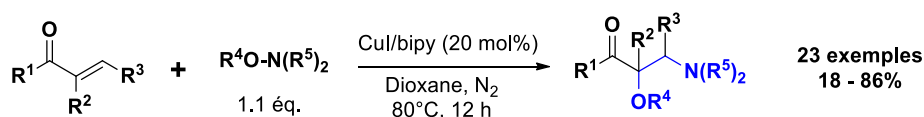
Le travail des équipes de Loh¹¹³ et de Wang¹¹⁴ peut également être mis en avant. Tout d'abord l'équipe de Loh a réalisé une réaction d'oxyamination, catalysée au cuivre, d'alcènes appauvris en électrons par des O-Acyl, N,N dialkyl hydroxylamines (**Schéma 77**). Dans ce cas, les auteurs décrivent l'addition oxydante du complexe de cuivre (I) sur la N-benzyloxyamine conduisant à un intermédiaire cupro-amine **A**, en équilibre avec une espèce radicalaire aminyl **B**. Cette dernière s'insère alors sur la double liaison carbone – carbone : une élimination réductrice sélective conduit ainsi au produit attendu. Il est également supposé qu'un intermédiaire iodo-amino cétone **C** puisse se former et conduire ensuite au produit attendu par régénération du catalyseur (**Schéma 78**).

¹¹¹ M. Nakanishi, C. Minard, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5792–5795

¹¹² G. Dequerez, J. Ciesielski, P. Retailleau, P. Dauban, *Chem. - Eur. J.*, **2014**, 20, 8929–8933

¹¹³ S. Ren, S. Song, L. Ye, C. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 10373–10376

¹¹⁴ B. N. Hemric, Q. Wang, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2016**, 12, 22–28



R¹ = alkyle, aryle

R² = H, Me

R³ = H, Me, Ph

R⁴ = Bz, acyle

R⁵ = morpholine, alkyle, Bn

Schéma 77 : Oxyamination d'alcènes par des *N* - acyloxyamines

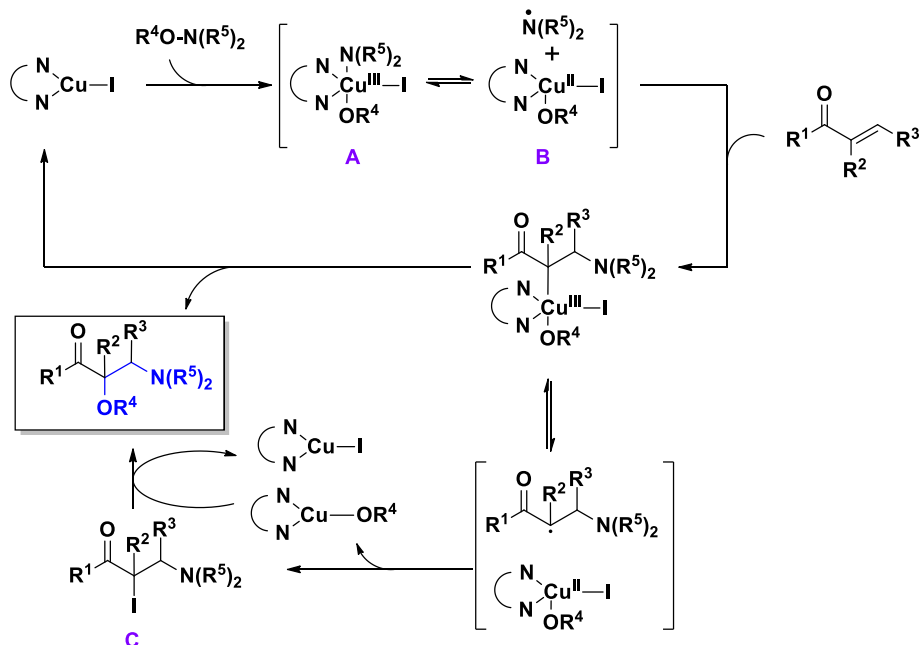
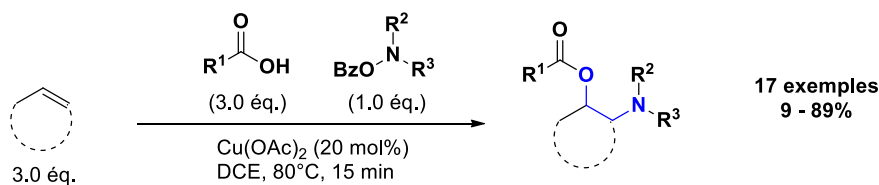


Schéma 78 : Oxyamidation catalysée au cuivre en présence d'hydroxylamine

Dans le même temps, l'équipe de Wang a développé l'oxyamination d'oléfines par catalyse au cuivre (II) en présence d'acides carboxyliques et de *O*-benzoylhydroxylamines, en tant qu'agents d'amination électrophiles (Schéma 79).



Oléfines : styrène, alcène, indène

R¹ = aryle, alkyle, allyle

R², R³ = pipéridine, Et, Me, Bn

Schéma 79 : Oxyamination d'oléfines en présence d'acide carboxyliques

Les auteurs supposent la formation d'un intermédiaire radicalaire amino-Cu (III) très réactif permettant une amination électrophile sur l'oléfine.¹¹⁵ Le produit est alors formé par addition de l'acide carboxylique, et régénération du catalyseur sous sa forme cuivre (I) (**Schéma 80**).

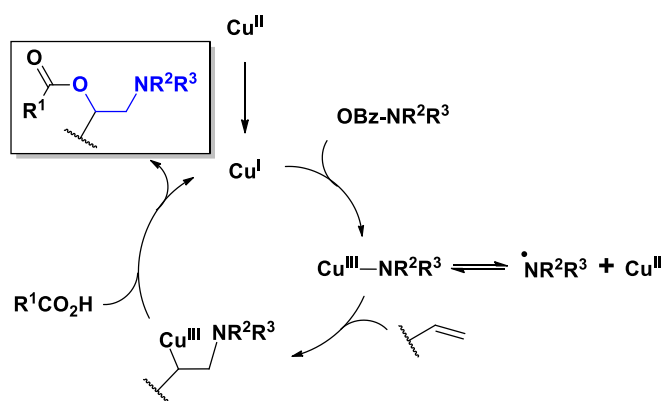


Schéma 80 : Mécanisme d'oxyamination multicomposante catalysée au cuivre (II)

La réaction d'oxyamidation constitue donc une bonne méthode d'addition de nitrènes sur des liaisons $C(sp^2)=C(sp^2)$ que ce soit de façon intra- ou intermoléculaire. Toutefois, cette addition a principalement été étudiée sur des dérivés d'alcènes, de styrènes ou encore d'indoles. Il est donc intéressant d'étudier le champ d'application de cette réaction à d'autres types de liaisons $C(sp^2)=C(sp^2)$ et en particulier au motif énamide. Dans la suite de cette thèse, un rappel sur la structure des énamides suivie d'une étude bibliographique non exhaustive de leur réactivité seront proposés. Après ce paragraphe, le projet de recherche dédié à l'oxyamidation de liaisons $C(sp^2)=C(sp^2)$ d'énamides par transfert de nitrène sera alors présenté.

¹¹⁵ B. N. Hemric, K. Shen, Q. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 5813–5816

***Chapitre 2 – Fonctionnalisation de
doubles liaisons carbone – carbone
d'énamides par transfert catalytique
de nitrènes :
Réaction d'oxyamidation¹¹⁶***

¹¹⁶ G. Jestin, R. Manguin, R. Rey-Rodriguez, I. Gillaizeau, P. Dauban, **2018**, en cours de publication.

I. Les énammides : une fonction réactive et porteuse d'intérêt

1. Intérêt et réactivité des énammides

Les énammides sont des fonctions chimiques qui ont été peu exploitées pendant plusieurs années, du fait de leur plus faible réactivité comparés aux énamines. En effet, ces dernières ont été très utilisées, puisqu'elles sont plus riches en électrons et plus réactives.^{117,118,119,120} Toutefois, la plus grande stabilité des énammides vis – à – vis des énamines, d'ue à la présence d'un groupement électroattracteur sur l'atome d'azote, a conduit les chercheurs à s'intéresser à cette fonction. Ces dernières années les énammides ont ainsi connu un essor important, notamment dans les stratégies de fonctionnalisation de la double liaison carbone – carbone (**Schéma 81**).

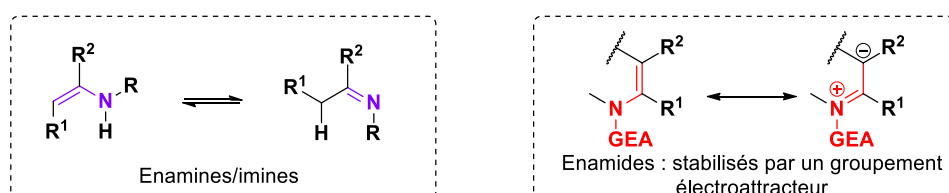


Schéma 81 : Structure des énamines et des énammides

Ce motif énammide est également présent dans quelques molécules naturelles et / ou bioactives (**Figure 5**), ce qui renforce l'intérêt d'étudier cette fonction.¹²¹

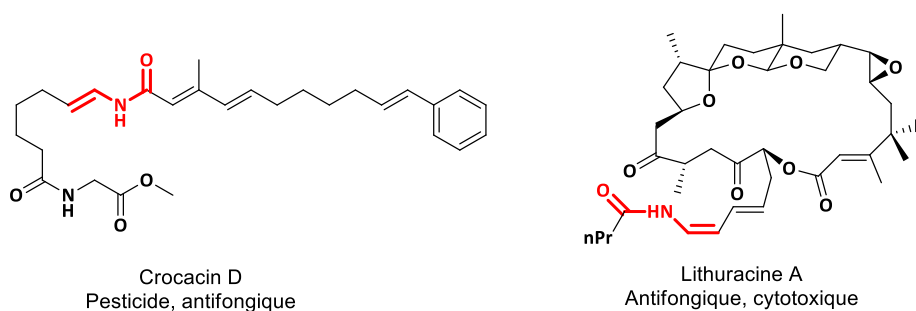


Figure 5 : Motifs énammides dans les molécules naturelles

Les énammides ont la particularité de posséder une double liaison carbone – carbone riche en électrons, grâce à l'effet π -donneur du doublet non liant de l'azote. Comme décrit ci – dessus (**Schéma 81**), ce doublet peut migrer, mettant en évidence deux propriétés réactionnelles des énammides (**Figure 6**) :

¹¹⁷ L. Xing, C. Li, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 10000–10008

¹¹⁸ C.-C. Tsai, I.-L. Hsieh, T.-T. Cheng, P.-K. Tsai, K.-W. Lin, T.-H. Yan, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2261–2263

¹¹⁹ G. Stork, S. R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2178–2180

¹²⁰ G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 2029–2030

¹²¹ M. Candy, G. Audran, H. Bienaymé, C. Bressy, J.-M. Pons, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1354–1359

- une réactivité électrophile en position C₂, soit en α de l'azote
- une réactivité nucléophile en position C₃, soit en β de l'azote

Par ailleurs, selon la nature du groupement électroattracteur il est possible d'avoir des dérivés d'énamides, d'èncarbamates ou d'ènesulfonamides.



Figure 6 : Structure du motif énamide

Les énamides peuvent être secondaires ou tertiaires selon la substitution de l'azote par un hydrogène ou par un groupement R (**Figure 7**).

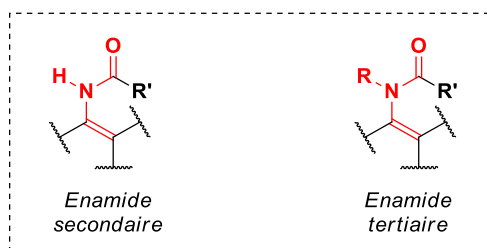


Figure 7 : Structure des énamides secondaires et tertiaires

Les énamides secondaires ont une réactivité proche de celle des énamines, pouvant intervenir dans des réactions d'attaques nucléophiles ou électrophiles.¹²² Au contraire, les énamides tertiaires ont une réactivité dépendant de la polarité du milieu réactionnel, du groupement électroattracteur et de la nature des substituants (**Schéma 82**).¹²³ En effet, les influences électroniques et stériques induites à la fois par les substituants et le groupement porté par l'azote de l'énamide, favorisent l'une ou l'autre des deux formes mésomères. Selon la forme préférentielle, il est ainsi possible d'activer ou d'inhiber les propriétés nucléophiles du carbone en position C₃.

¹²² G. Bernadat, G. Masson, *Synlett*, **2014**, 25, 2842–2867

¹²³ M.-X. Wang, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 6039–6049

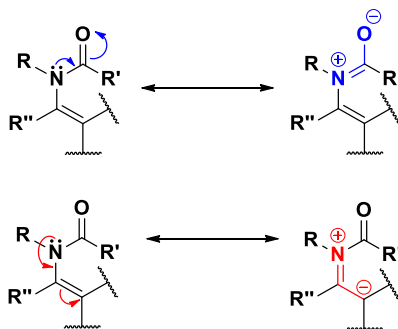


Schéma 82 : Mésonérie des énamides tertiaires

Ainsi, des réactions nucléophiles intramoléculaires sur des cétones ont été réalisées par l'équipe de Wang (**Schéma 83**). En présence d'un groupement benzylique et de substituants aromatiques ou aliphatiques, la nucléophilie en position C₃ de l'énamide n'est pas inhibée, favorisant ainsi la cyclisation sur la cétone, et conduisant à des dérivés de 5-hydroxy-1H-pyrrol-2-(5H)-one avec d'excellents rendements.

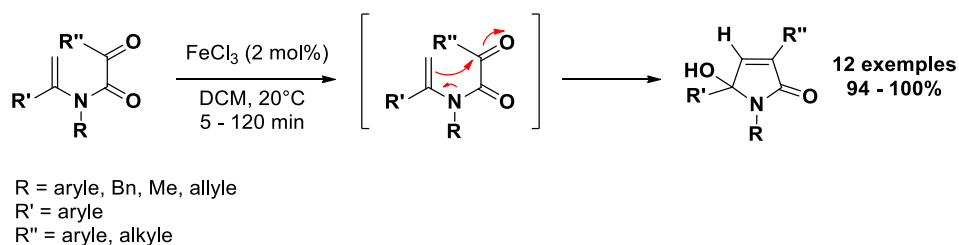


Schéma 83 : Synthèse de pyrrolones utilisant la nucléophilie de l'énamide

A partir de ces connaissances, les énamides ont été utilisés dans de nombreuses synthèses,¹²⁴ constituant un motif réactionnel d'intérêt en chimie organique notamment pour : (**Figure 8**).

- les fonctionnalisations métallocatalysées¹²⁵
- les réactions péricycliques¹²⁶ (ex : synthèse de molécules naturelles¹²⁷)
- les réactions radicalaires (ex : synthèse de la lennoxamine¹²⁸)
- les réactions photochimiques¹²⁹ (Ex : réaction de Paterno-Büchi)
- la synthèse d'hétérocycles^{130, 131, 132}

¹²⁴ D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 3455–3460

¹²⁵ N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 7548–7564

¹²⁶ Y. Huang, T. Iwama, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 7843–7844

¹²⁷ Z.-X. Ma, J. B. Feltenberger, R. P. Hsung, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 2742–2745

¹²⁸ T. Taniguchi, K. Iwasaki, M. Uchiyama, O. Tamura, H. Ishibashi, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4389–4390

¹²⁹ T. Bach, J. Schröder, *Synthesis*, **2001**, 112, 1117–1124

¹³⁰ M. Movassaghi, M. D. Hill, O. K. Ahmad, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 10096–10097

¹³¹ M. Movassaghi, M. D. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 14254–14255

¹³² R. Martín, A. Cuenca, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 5521–5524

- les réactions en tant que nucléophile¹³³
- les réactions en tant qu'électrophile¹³⁴

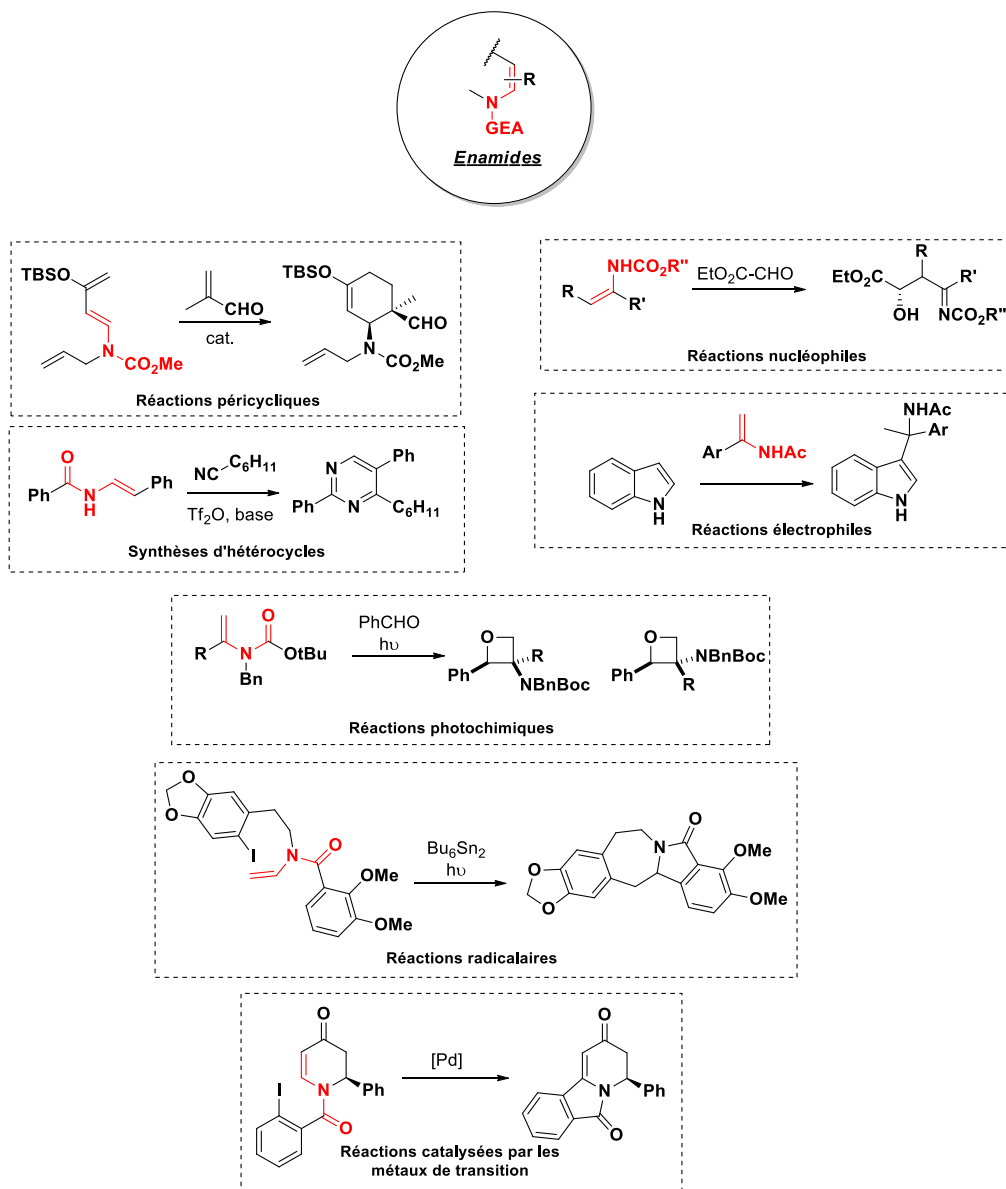


Figure 8 : Réactivité de l'énamide en synthèse organique

Parmi les méthodes existantes de fonctionnalisation de liaisons C(sp²)-H d'énamides, une étude bibliographique non exhaustive est proposée dans la suite de ce paragraphe en se limitant aux réactions métallocatalysées.

¹³³ R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 292–301

¹³⁴ Y.-X. Jia, J. Zhong, S.-F. Zhu, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 5565–5567

2. Méthodes de mono et difonctionnalisation d'énamides assistées par des métaux de transition

a. Mono - fonctionnalisation intramoléculaire en position C₂ ou C₃ d'énamides

L'équipe de Grigg¹³⁵ en 1990 fut l'une des premières à proposer une fonctionnalisation en position C₂ ou C₃ sur une variété de motifs énamides, tels que des pyridones ou des énamides acycliques, *via* l'utilisation de palladium selon un couplage de Heck (**Schéma 84**). Cela permet ainsi d'accéder aisément à une diversité d'hétérocycles, tels que des pyridoisindolones ou encore des tétracycles de type isoquinolinone :

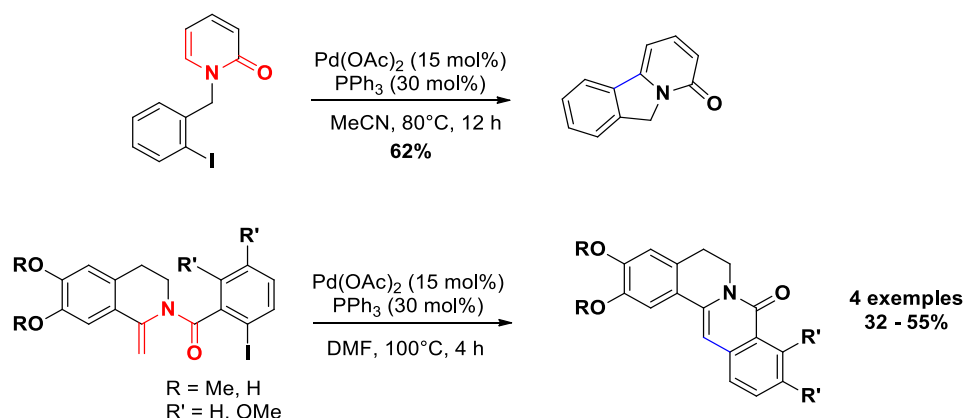


Schéma 84 : Synthèse de polycycles azotés par couplage de Heck sur des énamides

Par la suite, l'équipe de Reau¹³⁶ a étendu ce couplage de Heck aux ènesulfonamides conduisant à des composés tricycliques de type benzopyrrolo-isothiazole (**Schéma 85**), tandis que l'équipe de Maier¹³⁷ a adapté la même fonctionnalisation palladocatalysée aux endo-énamides substitués en position C₃ (**Schéma 86**) permettant d'obtenir des pyrido-isindolones :

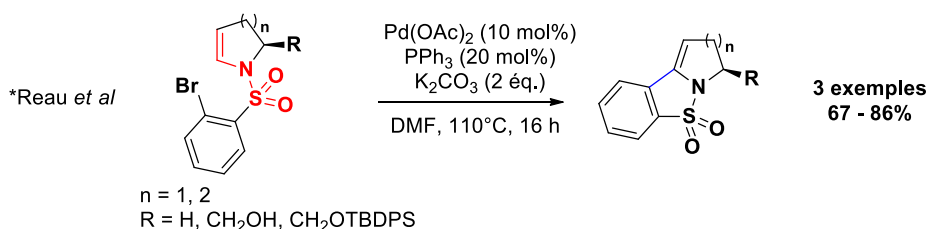


Schéma 85 : Synthèse de tricycles par couplage de Heck sur des ènesulfonamides

¹³⁵ R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4003–4018

¹³⁶ P. Evans, T. McCabe, B. S. Morgan, S. Reau, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 43–46

¹³⁷ G. Satyanarayana, M. E. Maier, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 1745–1749

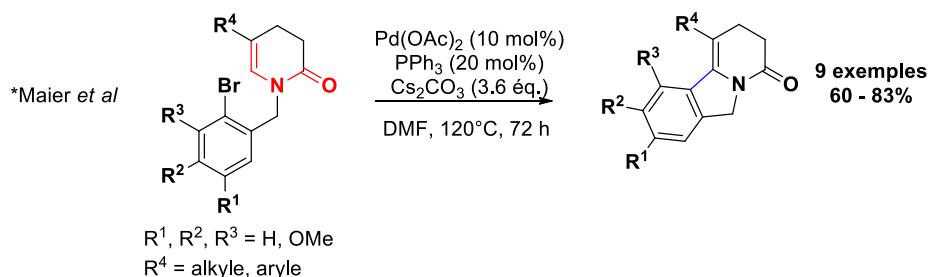


Schéma 86 : Synthèse de tricycles par couplage de Heck sur des endo-énamides

Par ailleurs, une fonctionnalisation en position C₃ a été décrite par l'équipe de Dake¹³⁸ suivant une méthode douce de cycloisomérisation *via* une catalyse au platine ou à l'argent en position C₃ d'ènesulfonamides cycliques (**Schéma 87**), permettant d'accéder ainsi à des structures bicycliques fonctionnalisables de type cyclopentapyridine :

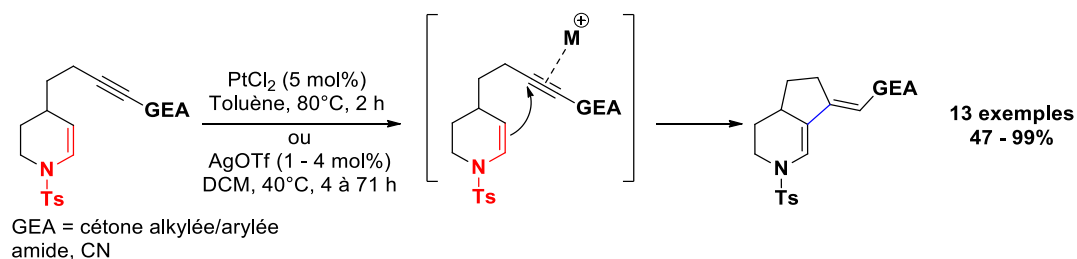


Schéma 87 : cycloisomérisation en position C₃ d'ènesulfonamides

L'équipe de Maier a quant à elle étudié la synthèse de composés spirocycliques selon un couplage de Heck palladocatalysé à partir de 4-alkylpipéridones (**Schéma 88**).¹³⁹ Toutefois, la réaction n'est pas totale puisque 20% du substrat sont récupérés ; et conduit également à deux produits que sont le spiroimide et le spiroamide, dont le mécanisme de formation n'a pas été élucidé par les auteurs.

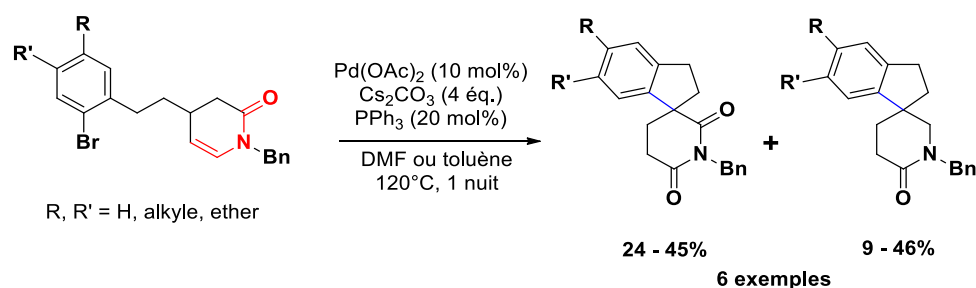


Schéma 88 : Synthèse de spirocycles par couplage de Heck sur des endo-énamides

¹³⁸ T. J. Harrison, G. R. Dake, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 5023–5026

¹³⁹ G. Satyanarayana, M. E. Maier, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5410–5415

b. Mono - fonctionnalisation intermoléculaire en position C₂ ou C₃ d'énamides

Une première fonctionnalisation intermoléculaire d'énamides acycliques en position C₂ a été décrite par l'équipe de Cabri¹⁴⁰ en 1992, *via* une réaction d'arylation palladocatalysée (**Schéma 89**) en présence d'un triflate de naphthyle :

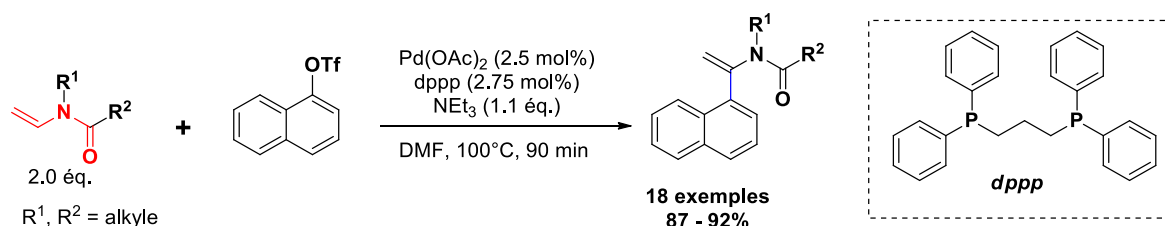
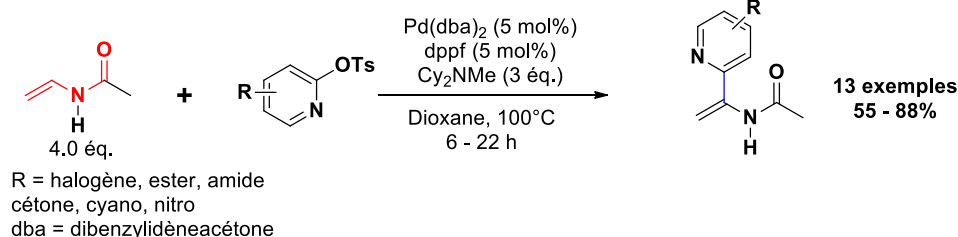


Schéma 89 : Arylation en position C₂ d'énamides acycliques

Plusieurs groupes ont ensuite étendu l'arylation d'énamides acycliques en y accrochant des hétérocycles pauvres ou riches en électrons (*e.g.* des pyridines substituées) selon un couplage de Mizoroki - Heck,¹⁴¹ ou *via* l'utilisation d'acides boroniques selon un couplage de Heck oxydatif¹⁴² avec des régiosélectivités totales envers la position C₂ (**Schéma 90**) :

*Skrydstrup *et al* (2009)



*Larhed *et al* (2004)

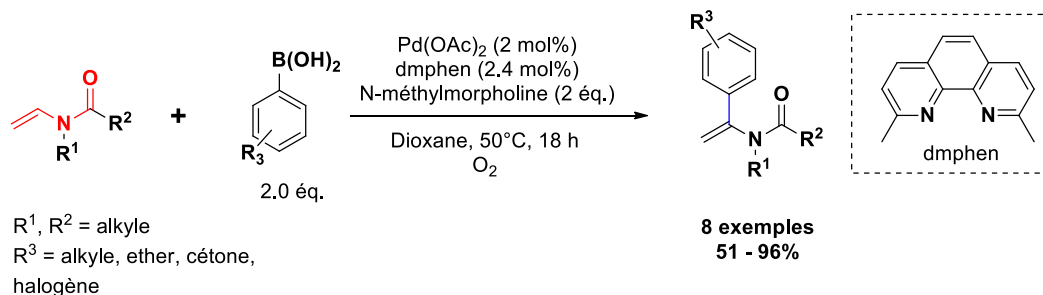


Schéma 90 : Arylation en position C₂ d'énamides acycliques selon un couplage de Heck

Un examen de la littérature montre que l'arylation d'énamides a principalement été réalisée sur des énamides acycliques. C'est la raison pour laquelle, en 2013, notre groupe a décrit l'arylation en

¹⁴⁰ W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3558–3563

¹⁴¹ T. M. Gøgsig, A. T. Lindhardt, M. Dekhane, J. Grouleff, T. Skrydstrup, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 5950–5955

¹⁴² M. M. S. Andappan, P. Nilsson, H. von Schenck, M. Larhed, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5212–5218

position C₂ d'énamides cycliques non aromatiques¹⁴³ par une catalyse au palladium (**Schéma 91**) via une réaction de couplage décarboxylant. Cette méthode permet également de réaliser une réaction de diarylation lorsque le groupement électroattracteur est plus puissant. En choisissant judicieusement le groupement protecteur, il est possible de réaliser la mono- ou la di-arylation.

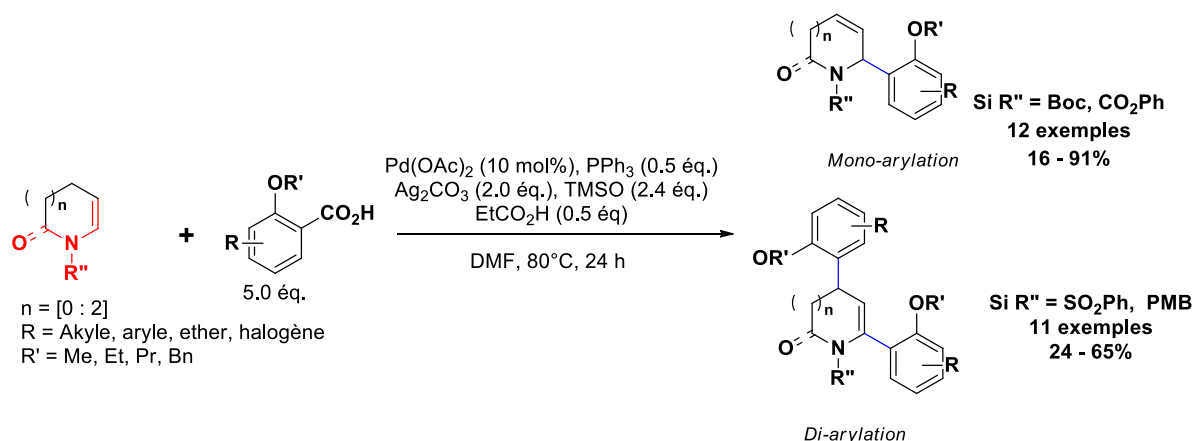


Schéma 91 : Arylation et diarylation d'énamides cycliques

A partir d'énols triflates issus des lactames correspondant, le groupe d'Occhiato a réalisé un couplage de Suzuki palladocatalysé à partir de différents acides boroniques sur des *N*-alkoxycarbonyles lactames en position C₂ (**Schéma 92**).¹⁴⁴ De cette manière, des énamides C₂-substitués par des groupements alkyles, alcènes, aryles substitués ou encore des hétérocycles comme le furane et le thiophène sont obtenus avec de très bons rendements suivant des conditions douces.

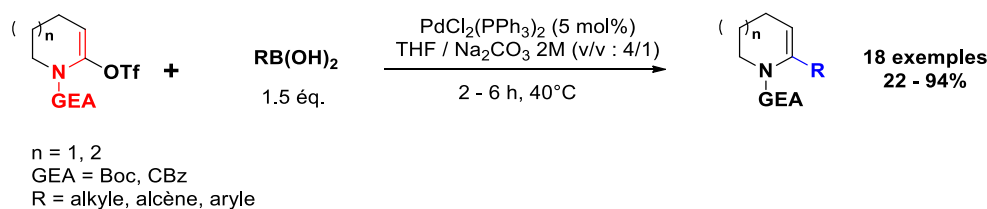


Schéma 92 : Fonctionnalisation d'énamides en position C₂ par couplage de Suzuki

En 2014, l'équipe de Sarpong a quant à elle décrit la fonctionnalisation en position C₂ d'azépanes par des réactions de couplages palladocatalysés de Heck, de Sonogashira et de Suzuki à partir de dérivés d' α -halo-èneformamides et en présence de nucléophiles non activés dans des conditions douces (**Schéma 93**).

¹⁴³ N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 816–819

¹⁴⁴ E. G. Occhiato, A. Trabocchi, A. Guarna, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2459–2465

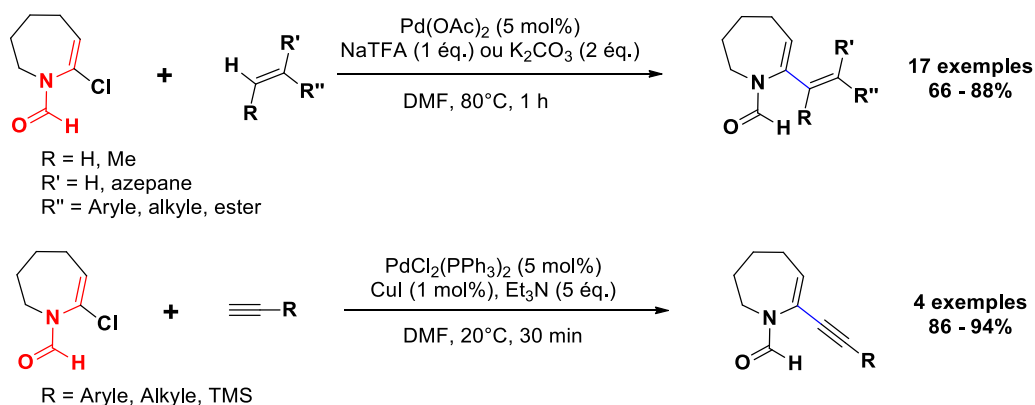


Schéma 93 : Fonctionnalisation d'azépanes par des réactions de couplage palladocatalysé

Il existe donc de nombreuses méthodes de fonctionnalisation intermoléculaire métallocatalysée d'énamides en position C₂, mais très peu concernant la position C₃.

En effet, c'est seulement en 2009 que l'équipe de Loh décrit pour la première fois l'arylation d'énamides cycliques en position C₃ par activation palladocatalysée de la liaison C(sp²)-H de l'énamide en présence de différents acides boroniques (**Schéma 94**) :¹⁴⁵

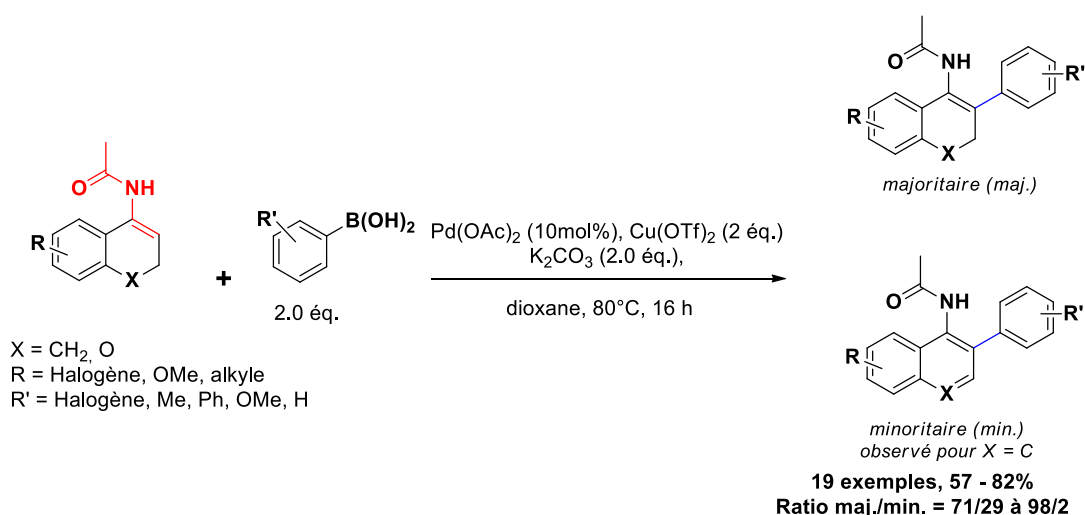


Schéma 94 : Arylation en position C₃ d'énamides à partir d'acides boroniques

Cette méthode conduit aux produits d'arylation en position C₃ de l'énamide avec de bons rendements, ainsi qu'à un composé issu de l'aromatisation du cycle, expliqué par l'oxydation du produit majoritaire.

¹⁴⁵ H. Zhou, W.-J. Chung, Y.-H. Xu, T.-P. Loh, *Chem. Commun.*, **2009**, 3472–3474

En 2013, notre équipe, en collaboration avec celle de Pannecoucke à Rouen, a développé une méthode directe d'arylation en C₃ d'énamides en utilisant des sels de diaryliodonium (**Schéma 95**) assistée par une catalyse au cuivre (II) :¹⁴⁶

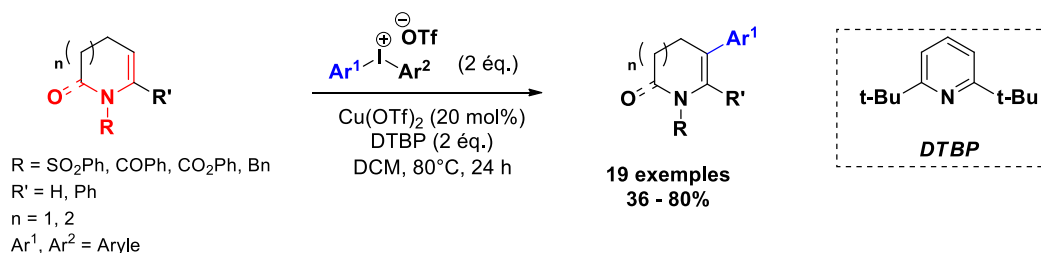


Schéma 95 : Arylation en position C₃ d'énamides *via* des sels de diaryliodonium

Les différents groupes aryles insérés portent des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs. Cette méthode très efficace est conduite dans des conditions douces avec une grande tolérance de groupes fonctionnels, de bons rendements et une totale régiosélectivité en position C₃ de l'énamide.

En plus d'une réaction d'arylation, Loh a également décrit des méthodes efficaces de sulfonation¹⁴⁷ (**Schéma 96**) et d'acylation¹⁴⁸ d'énamides en position C₃ (**Schéma 97**). Dans le premier cas, la sulfonation se produit selon une addition oxydante du palladium sur l'oléfine. Après avoir réagit avec le chlorure de sulfonyle, le produit est obtenu par élimination réductrice.

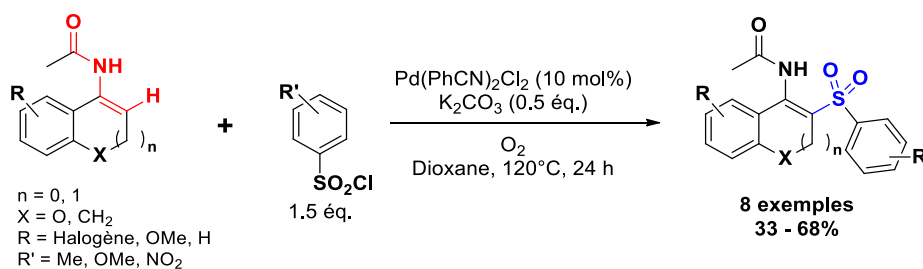


Schéma 96 : Sulfonation en position C₃ d'énamides

Dans le cas de l'acylation, un intermédiaire de palladium à six centres est également formé après addition oxydante du complexe de palladium (II) sur l'énamide. L'acide s'additionne alors sur cet intermédiaire, et le produit attendu est obtenu après une réaction de décarboxylation suivie d'une élimination réductrice (**Schéma 98**).

¹⁴⁶ N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, M.-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 278–281

¹⁴⁷ Y.-H. Xu, M. Wang, P. Lu, T.-P. Loh, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 4403–4407

¹⁴⁸ H. Wang, L.-N. Guo, X.-H. Duan, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 4358–4361

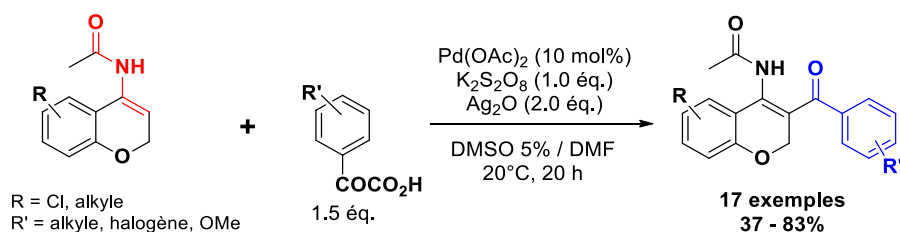


Schéma 97 : Acylation en position C₃ d'énamides

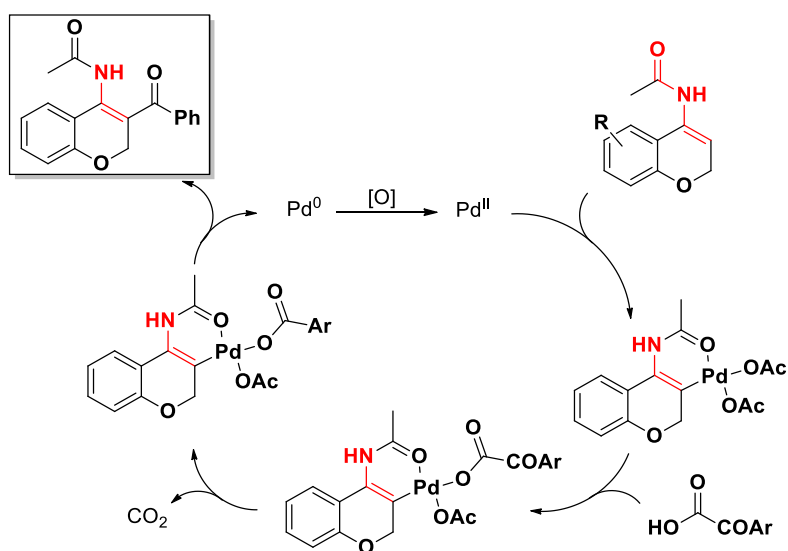


Schéma 98 : Mécanisme d'acylation d'énamides en position C₃

Des méthodes d'insertion palladocatalysée d'alcènes activés en position C₃ (**Schéma 99**) ont également été décrites par Loh¹⁴⁹ en 2011, ainsi que par notre équipe^{150,151} en 2012 et 2013. L'insertion d'alcènes cycliques non aromatiques a été réalisée dans des conditions catalytiques avec une totale régio- et stéréosélectivité et une bonne tolérance fonctionnelle.

Notre méthode a également l'avantage d'être réalisée avec des temps de réaction courts et une bonne tolérance aux groupes fonctionnels. Afin d'éviter l'emploi de dioxygène, hautement inflammable, une alternative consiste à utiliser du carbonate d'argent dans l'acide pivalique. Le carboxylate correspondant, *i.e.* le pivalate, permet d'assister la réaction pour la déprotonation et l'insertion du métal en diminuant l'énergie de l'état de transition.¹⁵² L'acide pivalique est préféré à l'acide acétique du fait de son plus grand encombrement et par la plus forte basicité de sa base conjuguée. Le carbonate d'argent permet notamment la formation du pivalate.

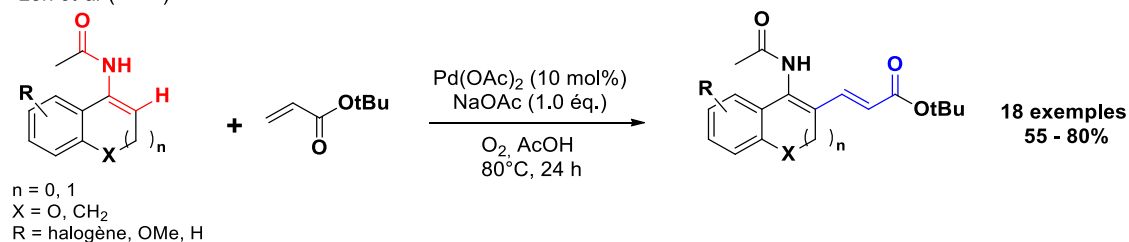
¹⁴⁹ Y.-H. Xu, Y. K. Chok, T.-P. Loh, *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 1822–1825

¹⁵⁰ N. Gigant, I. Gillaizeau, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3304–3307

¹⁵¹ N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, R. Rey-Rodriguez, I. Gillaizeau, *Comptes Rendus Chim.*, **2013**, 16, 358–362

¹⁵² M. Lafrance, D. Lapointe, K. Fagnou, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 6015–6020

*Loh *et al* (2011)



*Gillaizeau *et al* (2012, 2013)

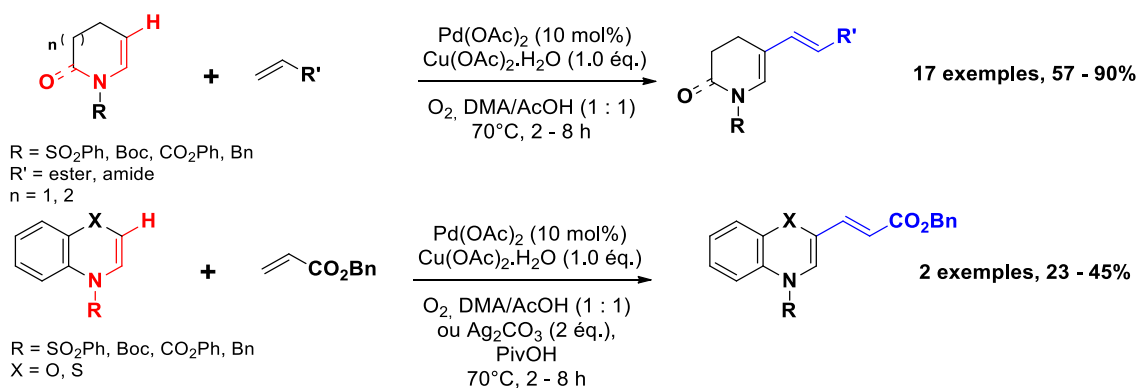


Schéma 99 : Fonctionnalisation en position C₃ d'énamides par des alcènes activés

L'ajout d'un accepteur de Michael ou tout simplement d'un alcène est très intéressant dans les deux cas, puisqu'elle laisse la possibilité de plusieurs fonctionnalisations :

- la synthèse de composés 1,4-dicarbonylés selon une addition 1,4 de Michael entre un donneur (ex : malonate, nitro-alcanes) et un accepteur de Michael
- des réactions d'aziridination ou de cycloaddition sur la double liaison carbone - carbone

Par ailleurs, des méthodes efficaces ont été développées pour l'introduction de groupements fluorés en position C₃ par l'utilisation d'un nouvel agent de trifluorométhylation électrophile, le 3-diméthyl-1-(trifluorométhyl)-1,2-benziodoxole (ou réactif de Togni) (**Schéma 100**), assisté par une catalyse métallique à base de cuivre ou de fer par :

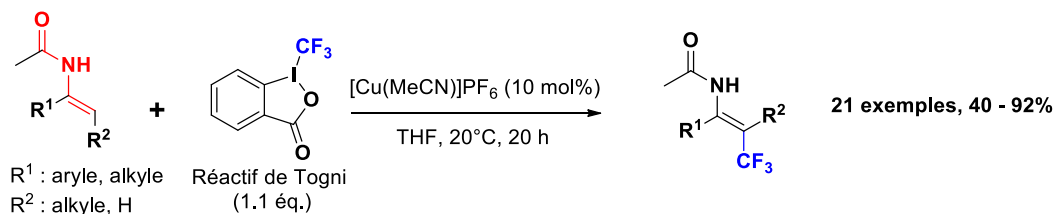
- le groupe de Loh en 2012 sur des énamides acycliques¹⁵³
- notre équipe en 2014¹⁵⁴ et 2015¹⁵⁵ sur des énamides cycliques

¹⁵³ C. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 3458–3462

¹⁵⁴ G. Caillot, J. Dufour, M.-C. Belhomme, T. Poisson, L. Grimaud, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Chem Commun*, **2014**, 50, 5887–5890

¹⁵⁵ R. Rey-Rodriguez, P. Retailleau, P. Bonnet, I. Gillaizeau, *Chem. - Eur. J.*, **2015**, 21, 3572–3575

*Loh *et al* (2012)



*Gillaizeau *et al* (2014, 2015)

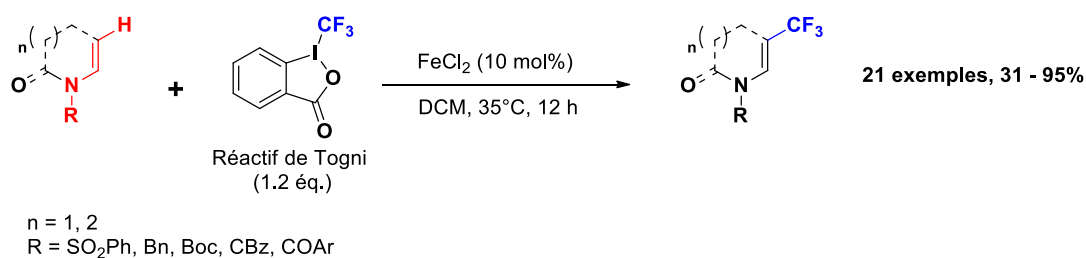
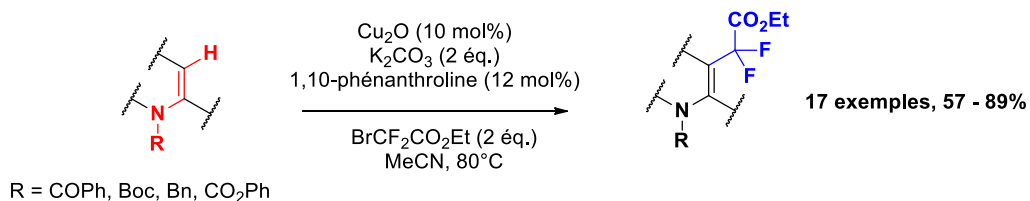


Schéma 100 : Introduction de motifs fluorés en position C₃ d'énamides

L'insertion de groupements fluorés catalysée au cuivre développée par notre groupe fonctionne avec de bons rendements dans des conditions douces, radicalaires et régiosélectives. La bonne tolérance aux groupements fonctionnels démontre un potentiel certain de cette méthode en dernière étape sur des molécules complexes. Ces méthodes conduisent également à la « fluoration » aisée de petites molécules, ce qui est d'un intérêt majeur en chimie médicinale, à la vue des propriétés intéressantes du fluor (celui – ci renforce le caractère « drug-like » des molécules).

Récemment, le groupe de Loh a publié un protocole d'alkylation intermoléculaire de liaisons C(sp²)-H d'énamides cycliques et acycliques en position C₃, selon une réaction de couplage palladocatalysé en présence d'un réactif carbonylé α-bromé (**Schéma 101**).¹⁵⁶ Cette synthèse conduit à des énamides β-alkylés obtenus avec de très bons rendements.

¹⁵⁶ R. Ding, Z.-D. Huang, Z.-L. Liu, T.-X. Wang, Y.-H. Xu, T.-P. Loh, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 5617–5620

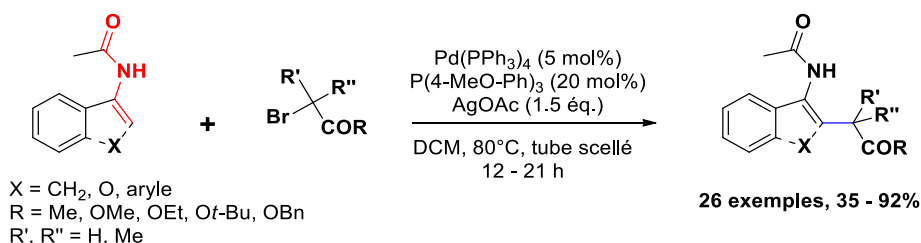


Schéma 101 : Alkylation en position C₃ d'énamides

c. Difonctionnalisation intra et intermoléculaire de liaisons C(sp²)-H d'énamides

Très peu de cas de difonctionnalisations intramoléculaires d'énamides sont recensés dans la littérature. Le groupe de Dominguez¹⁵⁷ a réalisé une diarylation palladocatalysée d'énamides acycliques selon un double couplage de Heck domino (**Schéma 102**) sur les positions C₂ et C₃ de la double liaison de l'énamide, conduisant à des tétracycles azotés de type isoindolone-indole, isoindolone-isoquinoline et isoindolone[3]benzazepine.

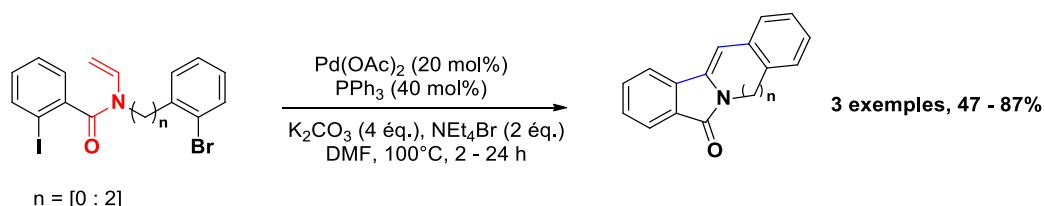


Schéma 102 : Diarylation intramoléculaire d'énamides acycliques par couplage de Heck

Le groupe de Huang¹⁵⁸ a réalisé pour la première fois une fonctionnalisation concertée C-C et C-O suivant une catalyse au palladium à partir d'un ènecarbamate cyclique (**Schéma 103**). En présence d'isopropanol, le palladium (0) actif est généré et de l'acide triflique est également libéré, permettant d'activer une amine dibenzylée. L'espèce électrophile palladiée **A** réagit avec l'énamide pour conduire à un nouvel intermédiaire palladié **B** qui subit l'attaque d'un nucléophile. Après une élimination réductrice, le produit attendu est formé, le catalyseur est alors régénéré sous sa forme active.

¹⁵⁷ A. García, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, D. Domínguez, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1903–1905

¹⁵⁸ Y. Xie, J. Hu, P. Xie, B. Qian, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 18327–18330

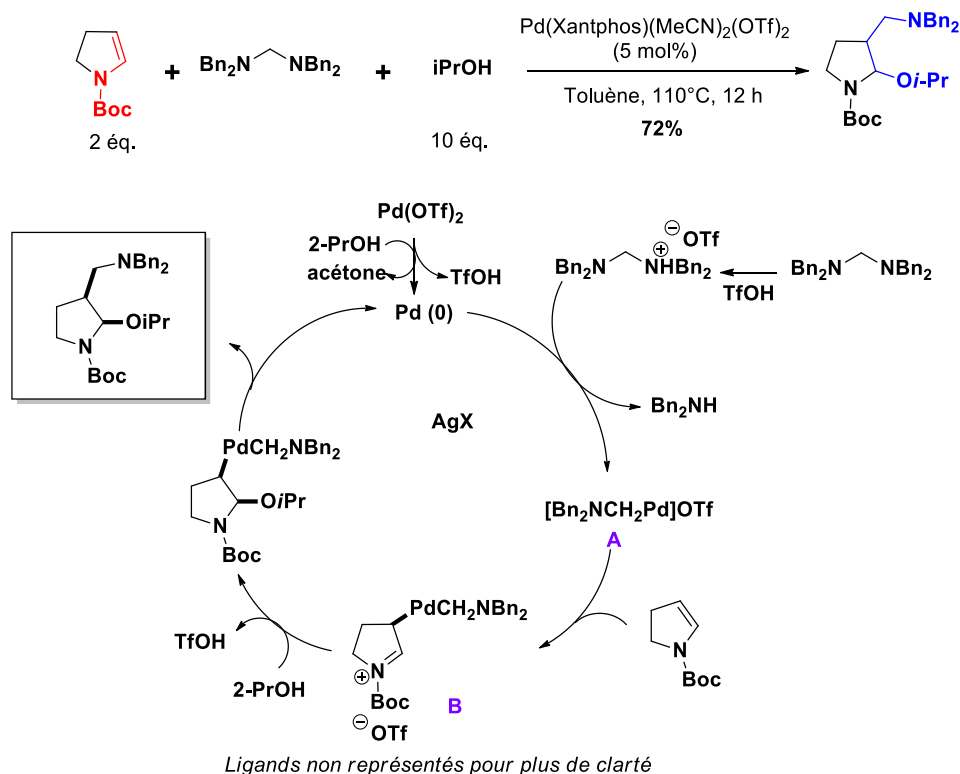


Schéma 103 : Oxycarbonylation d'énecarbamates cycliques

Le groupe de Masson¹⁵⁹, en 2011, a quant à lui proposé un processus photochimique à trois composants catalysé à l'iridium conduisant également à des composés α -C-O et β -C-C à partir d'énamides acycliques (**Schéma 104**). Les auteurs supposent deux voies mécanistiques, dont une faisant intervenir un intermédiaire excité $^*Ir^{3+}$ permettant de réaliser des transferts mono – électroniques pour conduire au produit attendu. La triéthylamine permet de piéger l'acide bromhydrique formé *in situ*.

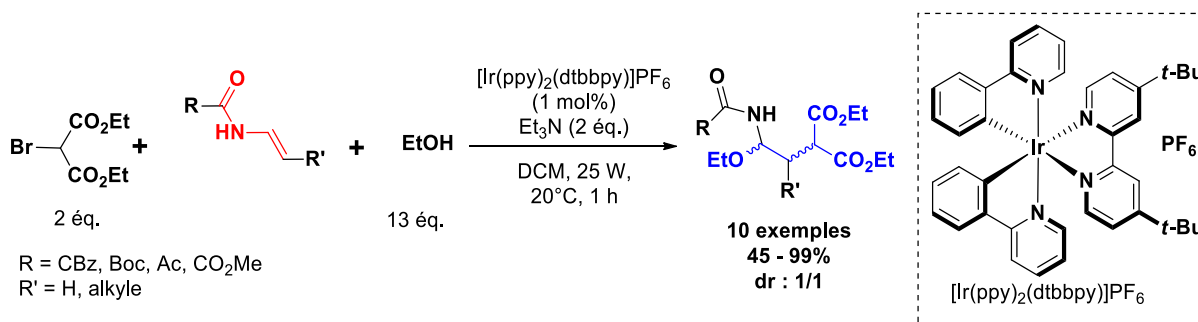


Schéma 104 : Oxycarbonylation d'énamides acycliques selon un processus photochimique

L'équipe de Dodd décrit en 2015 une méthode de diazotation et d'azido-oxyamidation intermoléculaire¹⁶⁰ d'énamides principalement acycliques (**Schéma 105**), pouvant être ensuite

¹⁵⁹ T. Courant, G. Masson, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 423–427

¹⁶⁰ S. Nocquet-Thibault, A. Rayar, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 14205–14210

fonctionnalisés par chimie « click » pour former des 1,2,3 - triazoles. La réaction est décrite comme radicalaire et sans emploi de métaux de transition. En effet, un intermédiaire radicalaire est formé à partir de l'oxydation de l'azoture et s'additionne sur l'énamide. En présence de TEMPO, l'intermédiaire formé est un cation oxy-ammonium qui s'additionne en position C₃ de l'énamide. L'iminium ainsi formé est alors piégé par un anion azoture, conduisant au produit observé. L'utilisation d'une basse température de -15°C permet de favoriser la diastéréosélectivité en faveur du composé *cis*.

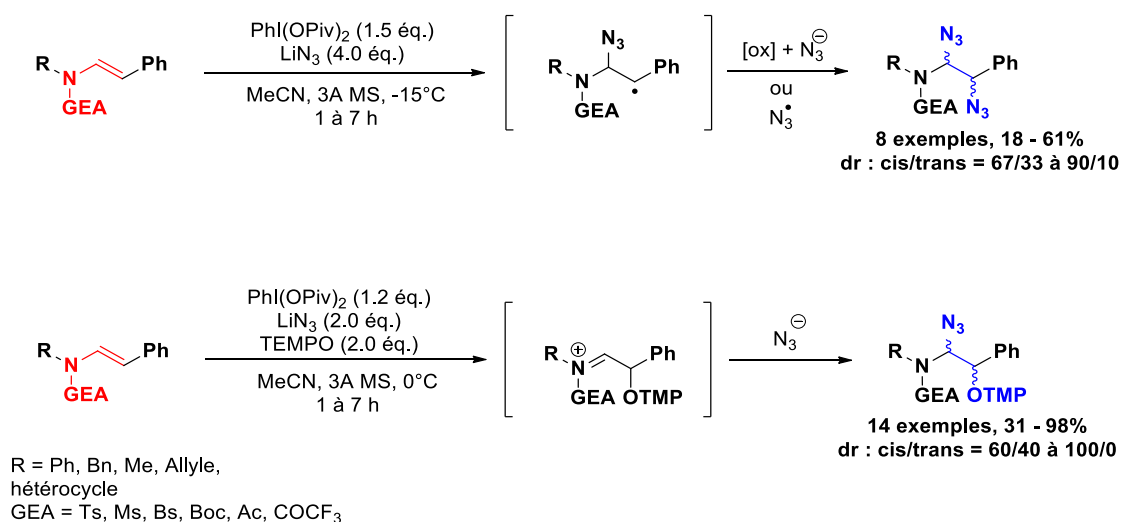


Schéma 105 : Diazidation et azido-oxyamidation intermoléculaire d'énamides

Tout récemment, notre équipe a proposé une oxyazidation intermoléculaire de liaisons C(sp²)=C(sp²) d'énamides suivant un processus radicalaire catalysé au fer en présence d'azidobenziodoxolones variés (ABX).¹⁶¹ Avec de bons rendements et une complète régio- et *trans*-diastéréosélectivité, l'oxyazidation présente une bonne tolérance fonctionnelle suivant des conditions douces (**Schéma 106**).

¹⁶¹ S. Bertho, R. Rey-Rodriguez, C. Colas, P. Retailleau, I. Gillaizeau, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 17674–17677

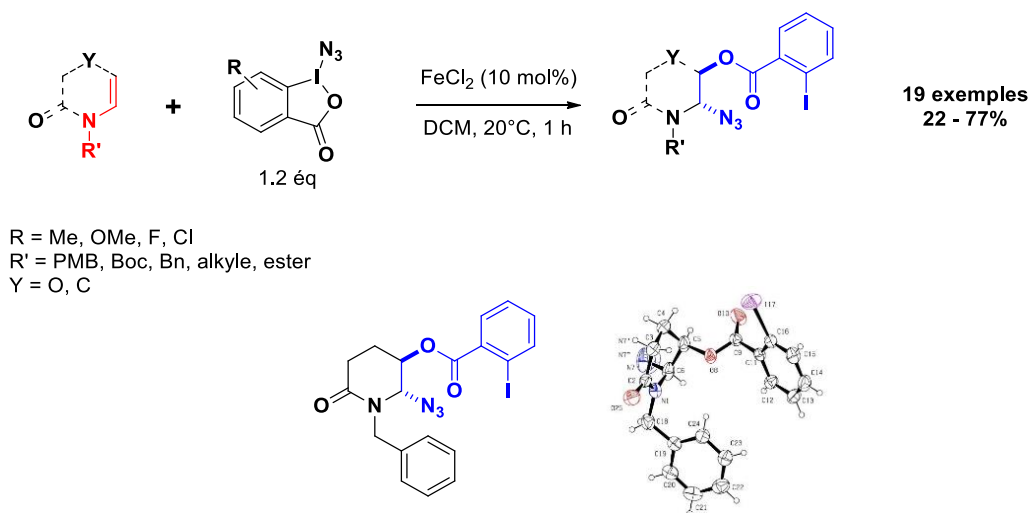


Schéma 106 : Oxyazidation d'énamides cycliques

L'oxyamidation des énamides a principalement été développée par les équipes de Dodd, Dauban et Gillaizeau, afin d'obtenir des composés α -C-O et β -C-N. Des travaux de fonctionnalisation permettant l'amination d'énamides ont été initiés dans notre équipe par N. Gigant et R. Rey – Rodriguez lors de leur thèse. Ces études ont montré la possibilité de réaliser l'oxyamidation de liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)=\text{C}(\text{sp}^2)$ d'énamides cycliques non aromatiques à six ou sept chaînons, d'énamides acycliques et d'endo-énamides par addition de nitrènes catalysée au rhodium (II). Ces résultats ont notamment conduit à l'obtention de dérivés d'énamides bicycliques tels que des 4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazines, des 4*H*-benzo[*b*][1,4]oxazines, et des 4*H*-benzo[*b*][1,4]dioxines (**Schéma 107**).^{162,163,164}

La diastéréosélectivité en faveur du composé *trans* a été confirmée par des analyses aux rayons X du composé issu de l'oxyamidation de l'énamide cyclique à sept chaînons ainsi que du composé dérivé d'une 4*H*-benzo[*b*][1,4]oxazine, tous deux protégés par un groupement phénylsulfonyl (**Figure 9**).

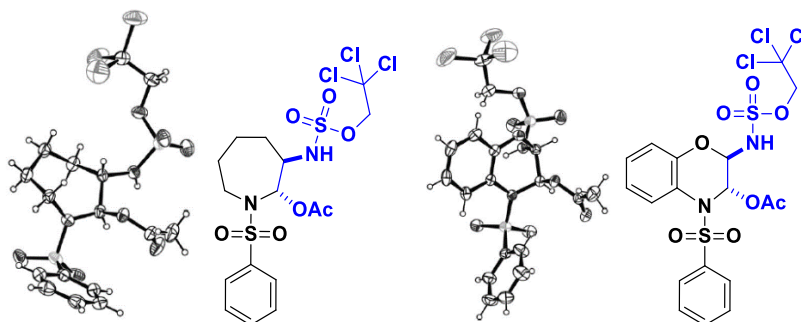
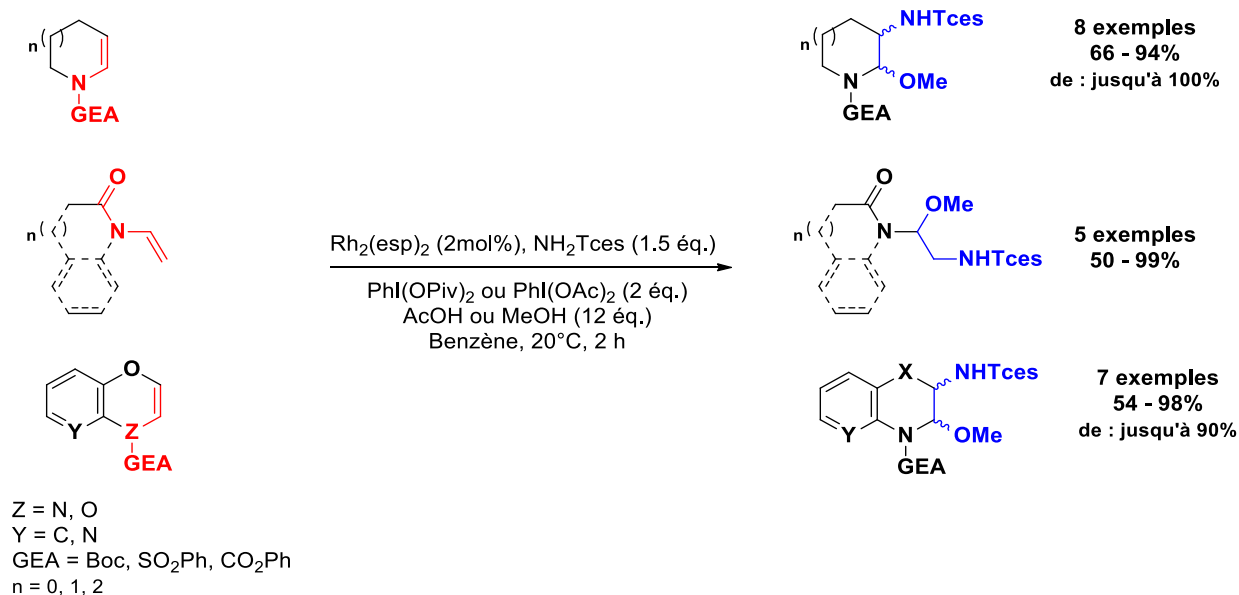


Figure 9 : Analyse aux rayons X des diastéréoisomères *trans*

¹⁶² N. Gigant, thèse de chimie organique, Université d'Orléans, **2012**

¹⁶³ N. Gigant, G. Dequierez, P. Retailleau, I. Gillaizeau, P. Dauban, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 90–94

¹⁶⁴ R. Rey-Rodriguez, thèse de chimie organique, Université d'Orléans, **2016**



Sch\u00e9ma 107 : Oxyamidation d'\u00e9namides catalys\u00e9es au rhodium

Fort de ces r\u00e9sultats, nous avons envisag\u00e9 d'\u00e9largir le champ d'\u00e9tude de cette r\u00e9action d'oxyamidation de liaisons C(sp²)=C(sp²) afin d'acc\u00e9der \u00e0 des structures polycycliques azot\u00e9s plus complexes et originales de mani\u00e8re plus ais\u00e9e par rapport aux m\u00e9thodes d\u00e9j\u00e0 existantes.

II. Oxyamidation d'énamides : Résultats

1. Présentation du projet

L'azote étant présent dans de nombreuses molécules bioactives, il est intéressant de synthétiser des petites molécules azotées rapidement et efficacement. La formation de liaisons C – N à partir d'une structure clé de type énamide cyclique non aromatique étant encore assez peu décrite, l'oxyamidation constitue une approche cependant attrayante dans la mesure où l'on accède ainsi à une gamme de dérivés de type pipéridinique porteur d'un motif 1,2-diaminé. Ceci permet également de renforcer la chimiothèque, base de données moléculaires nationale.

Dans un premier temps, la réaction d'oxyamidation sera appliquée à une gamme plus importante d'endo-énamides, permettant d'observer une éventuelle chimiosélectivité et de confirmer la totale régiosélectivité. L'utilisation d'un catalyseur au rhodium chiral permettra également d'étudier la stéréosélectivité de cette réaction.

A partir des résultats obtenus précédemment au sein du laboratoire concernant la réaction d'oxyamidation d'énamides suivant un transfert catalytique de nitrènes, nous chercherons à accéder à de nouveaux composés polycycliques azotés de structure 1,2-diaminée. (**Schéma 108**). En effet, la réaction d'oxyamidation conduit à la formation d'une fonction hémiaminale facilement convertible en ion iminium intermédiaire suivant des conditions acides. Sur cet iminium, il est alors possible de réaliser de manière intramoléculaire :

- une réaction de type Pictet – Spengler à partir d'un noyau aromatique préalablement inséré sur la molécule
- l'addition nucléophile d'un hétéroatome, également introduit en amont sur le substrat

L'obtention de ces structures polycycliques 1,2-diaminées, de type 1-amino-quinolizinone, 1-amino-tétrahydropyridoquinolizinone ou encore des dérivés d'oxazolone et d'oxazépine, est particulièrement intéressante car présentes dans des molécules naturelles et / ou bioactives (**Figure 10**).

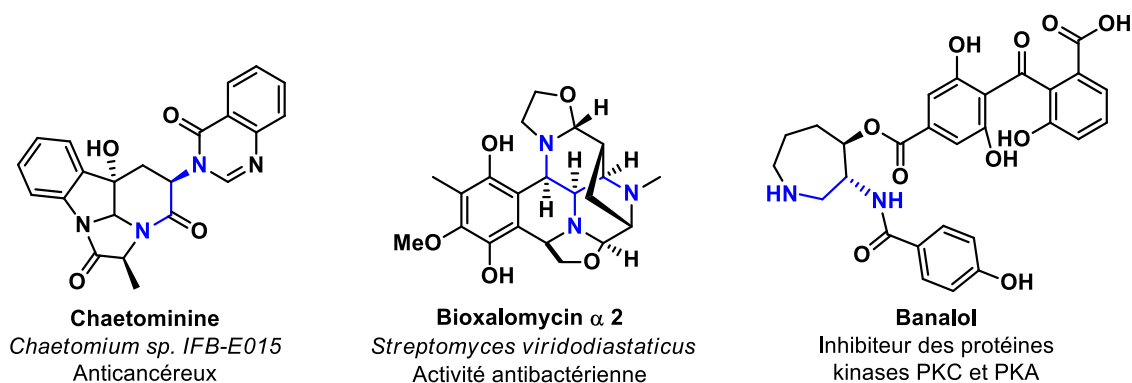


Figure 10 : Exemples de molécules bioactives possédant un motif 1,2 - diaminé

Fort des résultats déjà obtenus, plusieurs réactions de post-fonctionnalisations de ces molécules oxyamidées seront également investiguées. Le cas d'une oxyamidation et d'une cyclisation séquentiel et monotope sera notamment proposé au cours de ce chapitre.

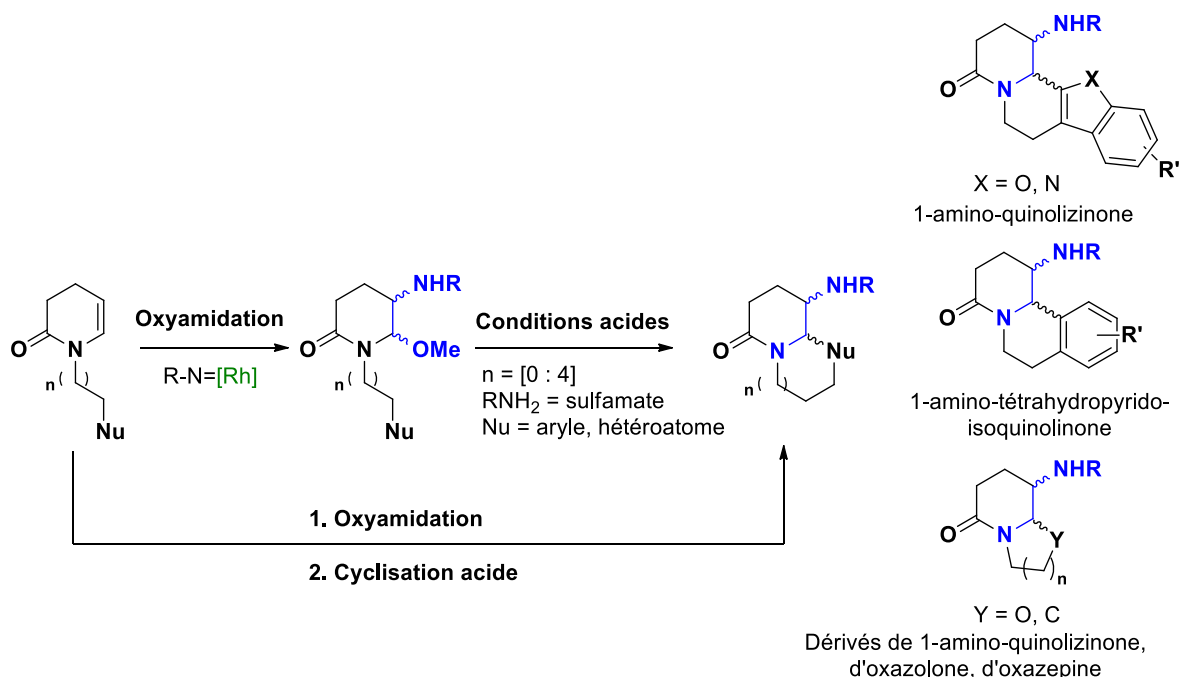


Schéma 108 : Réaction d'oxyamidation et synthèse de composés polycycliques 1,2 - diaminés

2. Synthèse des énamides

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse des énamides utilisés pour notre étude et de leurs précurseurs imides. Les imides **1** à **32** sont d'abord synthétisés selon les schémas réactionnels ci – contre (**Schéma 109**) en fonction de la disponibilité des réactifs commerciaux :

- Selon la nature du groupement R, il peut être nécessaire de préparer l'alcool selon des étapes décrites dans la littérature. L'alcool est alors remplacé par un brome par action de la

triphénylphosphine activée en présence de tétrabromométhane selon une réaction d'Apple ; ce produit bromé subit ensuite une *N*-alkylation sur le glutarimide après déprotonation de ce dernier par du carbonate de potassium

- Par addition d'une amine primaire sur l'anhydride glutarique en conditions acides permettant l'ouverture puis la fermeture du cycle.

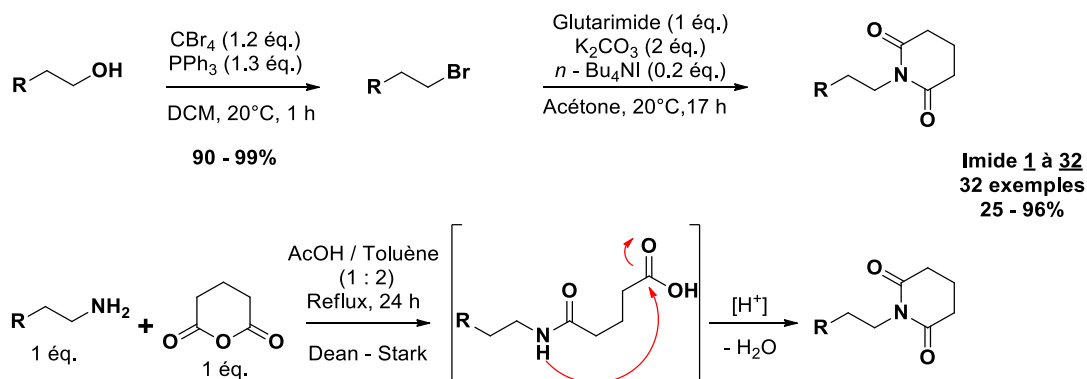


Schéma 109 : Synthèse des imides

Ces imides 1 à 32 sont ensuite réduits par du triéthylborohydrure de lithium, aussi appelé Super-Hydrure®, suivie d'une déshydratation catalysée par la diméthylaminopyridine (DMAP) associée à l'anhydride trifluoroacétique (TFAA) favorisant la formation d'un groupement partant. La présence de diisopropyléthylamine (DIEA) permet de neutraliser l'acide formé *in situ* (**Schéma 110**). Ces conditions sont décrites dans la littérature par les équipes d'Oliveira¹⁶⁵ et Mudryk.¹⁶⁶ L'ensemble des énamides 33 à 62 obtenus de cette manière sont décrits dans la partie expérimentale de cette thèse, et sont également récapitulés dans les tableaux ci – après, lors de l'application de la réaction d'oxyamidation sur ces énamides.

¹⁶⁵ D. F. Oliveira, P. C. M. L. Miranda, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6646–6652

¹⁶⁶ J. Yu, V. Truc, P. Riebel, E. Hierl, B. Mudryk, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4011–4013

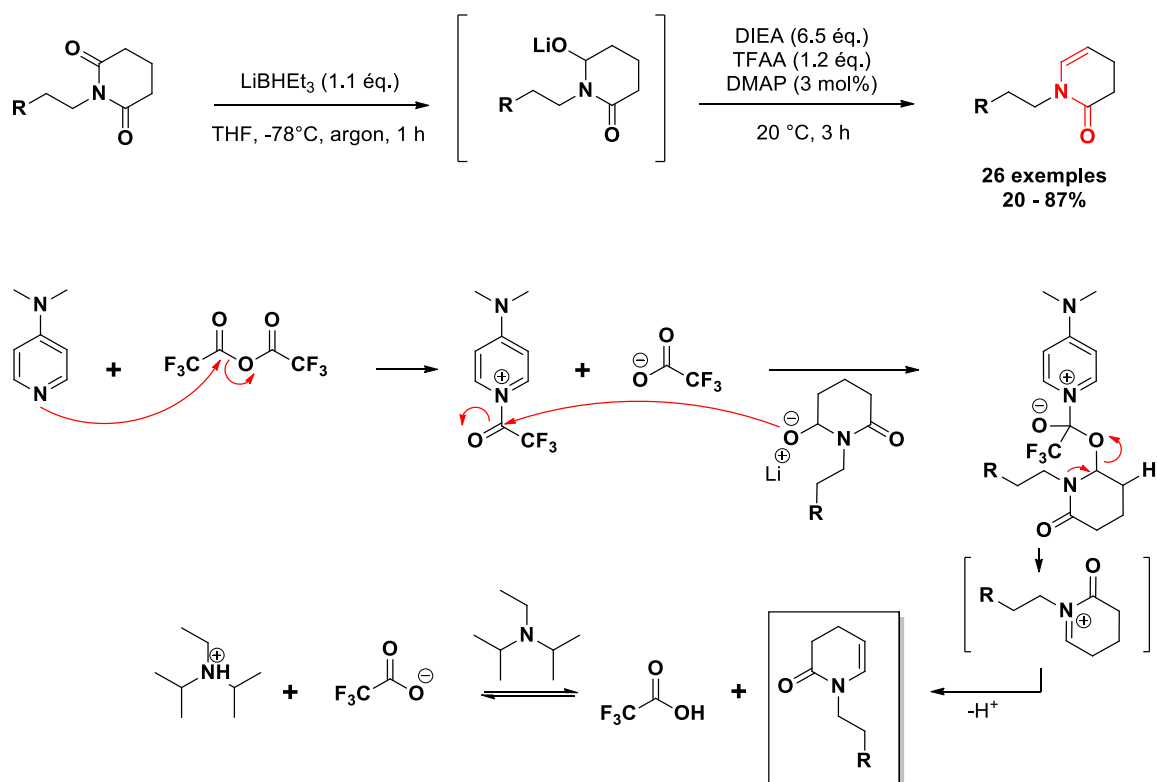


Schéma 110 : Réduction d'énamides au Super – Hydride®

Par ailleurs, les imides **31** et **32** (Figure 11) fonctionnalisés par une amine secondaire ou un alcool en position terminale de la chaîne accrochée à l'azote ont également été soumis aux conditions de réduction au Super - Hydride®. Toutefois, la réaction n'a pas fonctionné et de la dégradation est observée au sein du milieu réactionnel. Nous avons alors protégé les fonctions amine et alcool par méthylation et estérification, cependant les mêmes résultats sont observés lors de la réduction au Super-Hydride®.

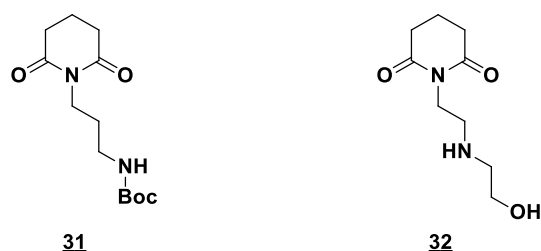


Figure 11 : Echec de transformation des imides **31** et **32** en énammides

Pour réussir à obtenir les énamides correspondants, un autre protocole, décrit dans la littérature,^{167,168} a été appliqué à ces imides, basé sur la formation d'un émol phosphate par déprotonation au bis(triméthylsilyl)amidure de sodium et substitution nucléophile du diphenylchlorophosphate. Cet émol phosphate peut ensuite être hydrogéné en présence d'acide formique et de triéthylamine selon un mécanisme palladocatalysé, libérant du dioxyde de carbone au cours du cycle catalytique (**Schéma 111**).

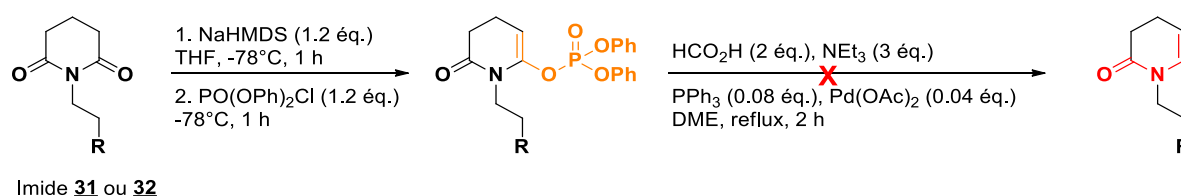


Schéma 111 : Essais de préparation d'énamides porteurs d'une amine ou d'un alcool

Néanmoins, il n'a pas été possible d'obtenir les énamides attendus. En effet, lors de la réaction de réduction de l'émol phosphate, aucun produit n'a été observé. Au contraire, le substrat imide a été partiellement récupéré par l'hydrolyse du phosphate, tandis qu'une autre partie de ce phosphate s'est dégradée.

3. Champ d'application

Suivant les objectifs de ce projet, la réaction d'oxyamidation a été étudiée à partir d'une variété d'énamides porteurs, sur l'atome d'azote, d'une chaîne possédant une fonction nucléophile terminale. Nous avons ainsi appliqué les conditions d'oxyamidation telles que précédemment décrites par notre équipe, soit : du 2,2,2-trichloroéthyl sulfamate (1.5 éq.) en tant que source d'amine, oxydée en présence de bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzène (2 éq.) pour donner l'iminoiodane, une quantité catalytique de Rh₂(esp)₂ (2mol%) est alors ajouté pour générer le nitrène *in situ*. Ce rhodium est utilisé avec ce sulfamate en particulier, du fait de l'effet synergique entre ces deux réactifs décrit par l'équipe de Du Bois.

Par ailleurs, le bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzène (PhI(OPiv)₂) est préféré au diacétoxyiodobenzène (PhI(OAc)₂) car il présente une meilleure solubilité, et induit moins de produits secondaires issus de l'addition de l'acide acétique en position C₂ de l'ion iminium, généré *in situ* au cours de la réaction. Le méthanol en large excès (12 éq.) agit en tant que source de nucléophile, l'ensemble de ces réactifs est alors agité à température ambiante pendant deux heures dans le toluène. Il est intéressant de noter que nous n'observons aucune réaction secondaire d'insertion du

¹⁶⁷ S. Cacchi, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4821–4824

¹⁶⁸ F. Lepifre, C. Buon, P. Bouyssou, G. Coudert, *Heterocycl. Commun.*, **2000**, 6, 6

nitrène sur le toluène. Ce dernier est également préféré au benzène précédemment utilisé, celui - ci étant moins dangereux que le benzène (cancérigène – agent intercalant).^{169,170}

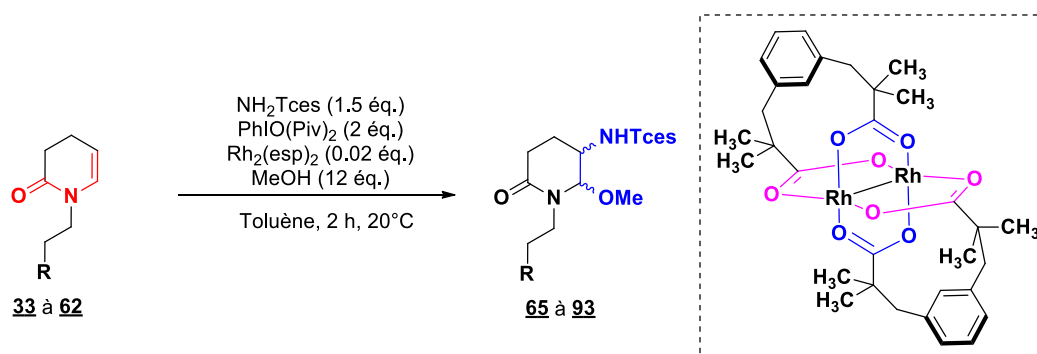
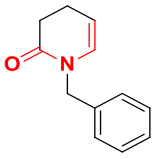
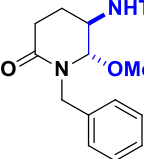
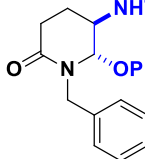
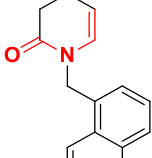
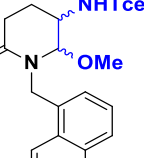
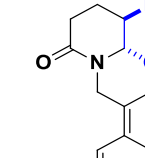
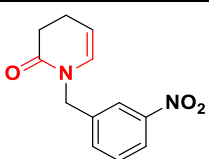
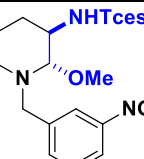
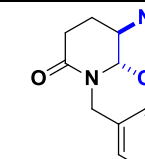


Schéma 112 : Conditions de la réaction d'oxyamidation des endo-énamides 33 à 62

Selon ces conditions générales (**Schéma 112**), les énamides 33 à 62 sont soumises aux conditions d'oxyamidation et les résultats obtenus sont résumés dans les différents tableaux ci – contre (**Tableaux 1 à 4**), en fonction de la nature du groupement nucléophile présent sur la chaîne.

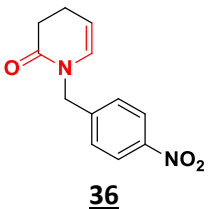
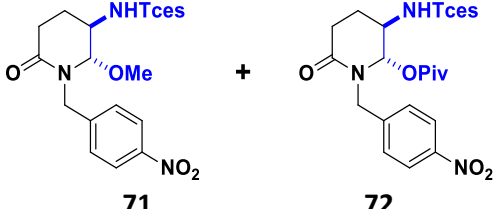
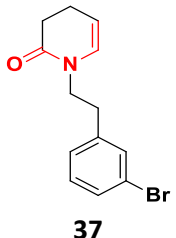
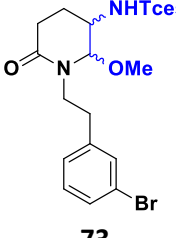
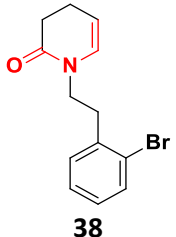
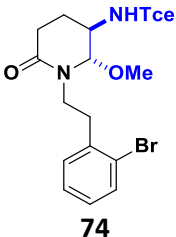
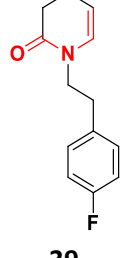
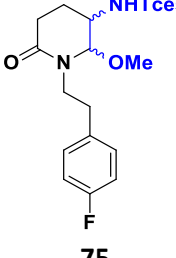
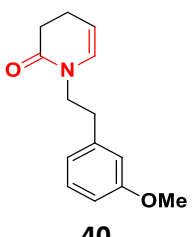
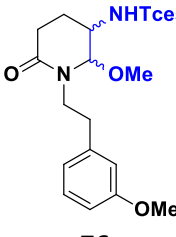
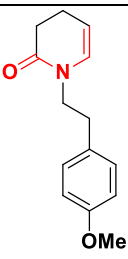
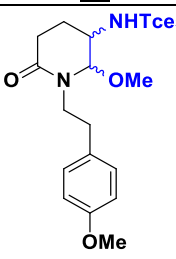
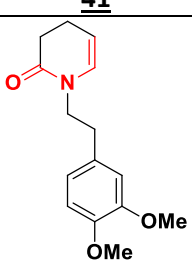
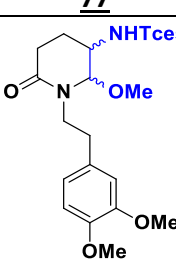
a. Modèles substitués par des noyaux aromatiques non hétérocycliques (substitués ou non)

L'oxyamidation a été réalisée sur des substrats ayant un noyau aromatique non hétérocyclique, substitué ou non. Une variété de produits a été obtenue ci – contre (**Tableau 1**) :

Entrée	Substrat	Produit(s)	Rendement(s)	Ratio cis/trans
1	 <u>33</u>	 <u>65</u> +  <u>66</u>	<u>65</u> : 88%	0 : 1
			<u>66</u> : 10%	0 : 1
2	 <u>34</u>	 <u>67</u> +  <u>68</u>	<u>67</u> : 87%	0.4 : 1
			<u>68</u> : 4%	0 : 1
3	 <u>35</u>	 <u>69</u> +  <u>70</u>	<u>69</u> : 68%	0 : 1
			<u>70</u> : 9%	0 : 1

¹⁶⁹ S. Scheiner, M. M. Szczesniak, *Prog. Clin. Biol. Res.*, **1985**, 172B, 53–63

¹⁷⁰ I. W. G. on the E. of C. R. to Humans, **2012**

4	 <u>36</u>	 <u>71</u> <u>72</u>	<u>71</u> : 53%	0 : 1
			<u>72</u> : 15%	0 : 1
5	 <u>37</u>	 <u>73</u>	84%	0.33 : 1
6	 <u>38</u>	 <u>74</u>	52%	0 : 1
7	 <u>39</u>	 <u>75</u>	53%	0.05 : 1
8	 <u>40</u>	 <u>76</u>	76%	0.33 : 1
9	 <u>41</u>	 <u>77</u>	53%	0.25 : 3
10			64%	0.33 : 1

	42	78		
--	-----------	-----------	--	--

Tableau 1 : Oxyamidation d'endo-énamides porteurs de noyaux aromatiques

La lecture de ce tableau montre que la réaction d'oxyamidation donne de bons résultats en présence de noyaux aromatiques non hétérocycliques, avec des rendements compris entre 53% et 88%, ainsi qu'une bonne diastéréosélectivité en faveur du composé *trans*, avec des ratios allant de 0.4/1 des composés *cis/trans* à 100% du composé *trans*. Le ratio diastéréoisomérique est calculé par intégration du spectre RMN du proton du mélange.

La caractérisation des diastéréoisomères *cis* et *trans* est réalisée à l'aide d'une analyse RMN ^1H 2D mettant en avant les interactions spatiales entre les hydrogènes par effet Overhauser (effet nOe). Par exemple, pour la molécule **78**, des interactions par effet nOe entre le méthoxy et l'hydrogène H_A en β de l'atome d'azote permettent de différencier le composé *trans* du *cis* (**Figure 12**). Le procédé reste le même pour l'ensemble des molécules issues de la réaction d'oxyamidation.

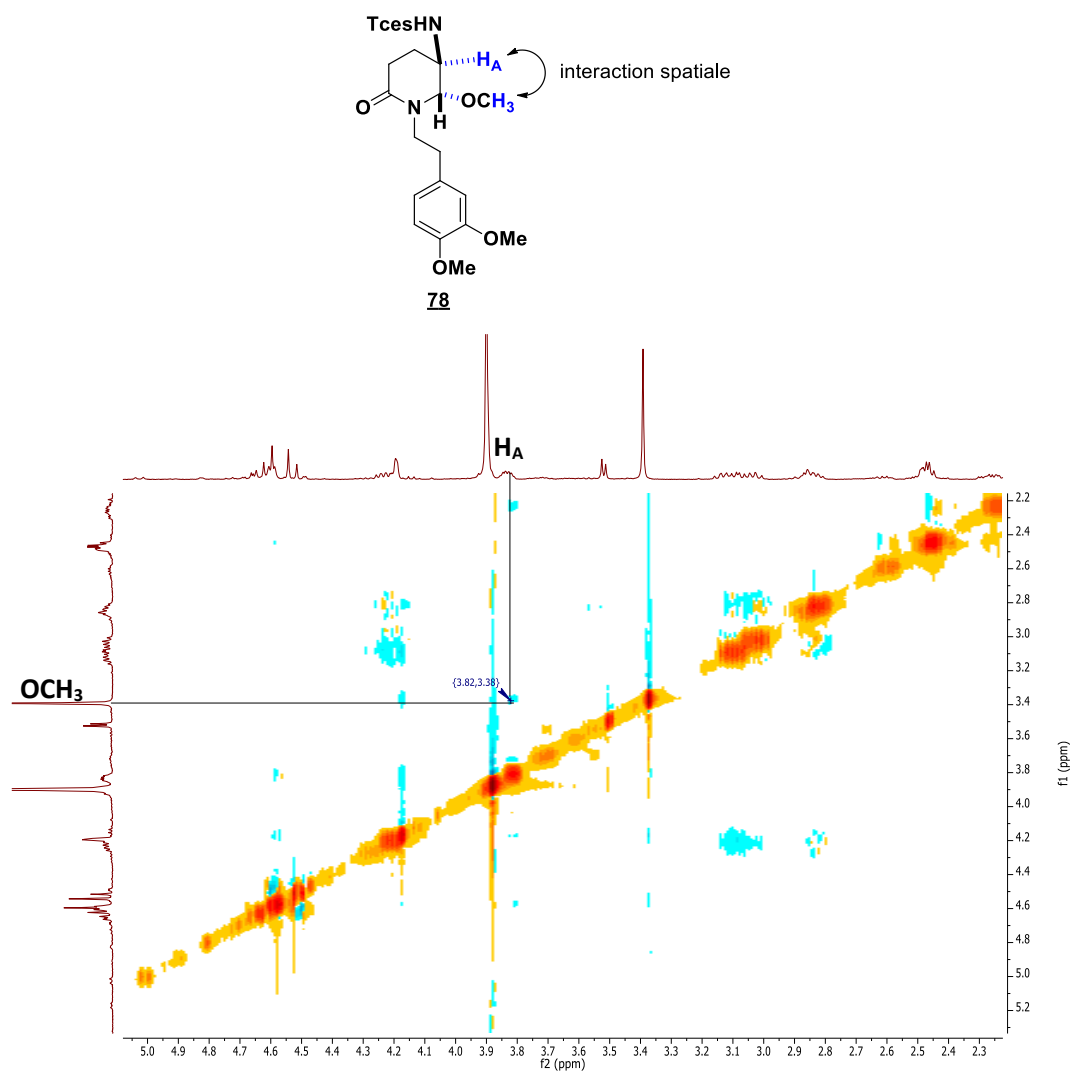


Figure 12 : Détermination du diastéréoisomère *trans* par effet Overhauser (nOe)

Cette configuration spatiale a également été confirmée par des analyses aux rayons X, pour les composés oxyamidés **69** et **74** (Figure 13).

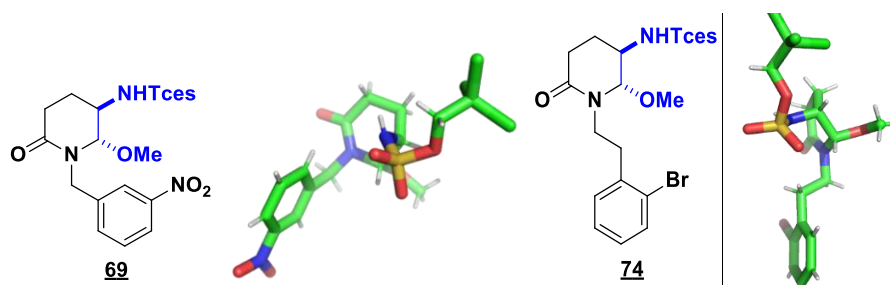


Figure 13 : Analyse RX des composés **69** et **74** démontrant la relation *trans* entre les substituants en C₂ et C₃

A partir de ces résultats, plusieurs observations peuvent être établies. Tout d'abord, dans le cas des énamides *N*-benzyliques **33** et **36**, la formation d'un produit secondaire est observée, issu de l'addition d'un pivalate en position C₂ sur l'ion iminium intermédiaire (**entrées 1 à 4**). Toutefois ces produits secondaires sont minoritaires, le méthanol étant un meilleur nucléophile que l'acide pivalique et étant en large excès, son addition se fait majoritairement.

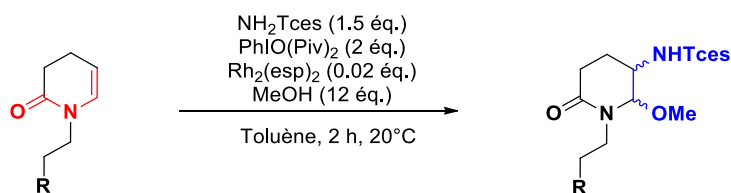
Pour l'ensemble de ces produits, une large diastéréosélectivité en faveur du composé *trans* est observé (**entrées 1, 3 et 4**), excepté dans le cas du dérivé naphtalène où la diastéréosélectivité est plus faible (0.4/1 *cis/trans*, **entrée 2**). Il semble donc que ce type de substituant défavorise la formation de l'aziridine intermédiaire, et par conséquent la formation du composé *trans*.

En outre, nous avons modifié la longueur de la chaîne carbonée, et dans ce cas, aucun produit secondaire n'est observé (**entrées 5-10**). En revanche, un mélange de diastéréoisomères *cis* et *trans* est obtenu. Il semble donc que l'éloignement du noyau aromatique *via* l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée, influe sur la diastéréosélectivité de la réaction avec plusieurs modèles ayant un rapport de diastéréoisomères *cis/trans* d'environ 0.33/1 (**entrées 5,8-10**). L'aziridine, moins stable, s'ouvre pour donner l'intermédiaire ion iminium, conduisant ainsi à la formation du diastéréoisomère *cis* après addition du nucléophile.

Par ailleurs, différents groupements électroattracteurs ou électrodonneurs ont été introduits sur le cycle aromatique sur différentes positions ((-Br, **entrée 5** ; -OMe, **entrée 8**), sans influence majeure sur la réaction d'oxyamidation.

b. Modèles substitués par des hétérocycles aromatiques

Les énamides possédant un hétérocycle aromatique à l'extrémité de la chaîne portée par l'azote de l'énamide ont ensuite été étudiés lors de la réaction d'oxyamidation (**Tableau 2**).



Entrée	Substrat	Produit(s)	Rendement(s)	Ratio cis / trans
1	 43	Dégradation		
2	 44	 79	74%	0 : 1
3	 45	 80	50%	0 : 1
4	 46	 81	60%	0.33 : 1

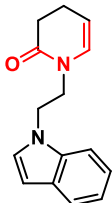
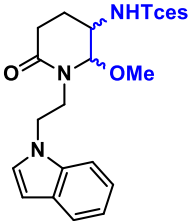
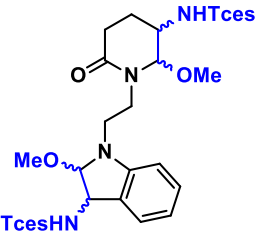
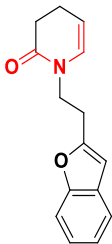
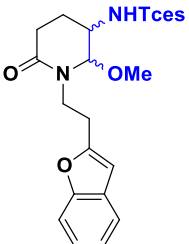
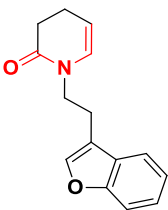
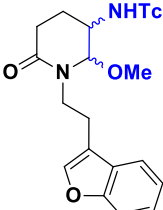
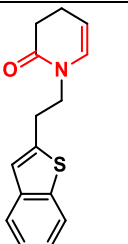
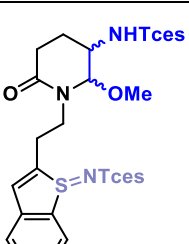
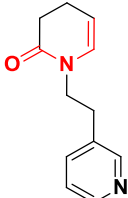
5	 47	 + 	~64% (mélange complexe)	Non déterminé
6	 48	 82	87%	0.3 : 1
7	 49	 83	84%	0.15 : 1
8	 50		Milieu complexe	Non déterminé
9	 51	Dégradation + substrat		

Tableau 2 : Oxyamidation d'endo-énamides porteurs de noyaux hétéroaromatiques

L'oxyamidation fonctionne globalement bien avec des substituants hétéroaromatiques sur la molécule avec de bons rendements allant jusqu'à 87%. De bons rapports diastéréoisomériques sont

obtenus, variant d'un rapport 0.33/1 en faveur de l'isomère *trans* à une diastéréosélectivité totale pour le composé *trans*.

L'analyse du tableau ci-dessus montre qu'en présence d'un indole non protégé (**entrée 1**) la réaction d'oxyamidation ne fonctionne pas. Le catalyseur au rhodium (II) présentant des propriétés d'acide de Lewis peut réagir avec cet indole aux propriétés basiques. De même, la présence d'un noyau pyridinique (**entrée 9**) est incompatible avec la réaction d'oxyamidation.

Par ailleurs, la réaction fonctionne très bien, avec une totale chimiosélectivité et régiosélectivité en faveur de la double liaison de l'énamide en présence d'indole *N*-protégé et substitué sur sa position C₃. Les composés sont obtenus avec une totale diastéréosélectivité en faveur du composé *trans* avec de bons rendements, et ce, que l'indole soit protégé par un groupement phénylsulfonyl (**entrée 2**) ou *tert*-butoxycarbonyl (**entrée 3**). L'augmentation de la longueur de chaîne portée par l'azote de l'énamide semble induire une baisse de la diastéréosélectivité (**entrée 4**).

En revanche, en accomplissant la réaction d'oxyamidation sur un énamide porteur d'un groupement indole substitué par son atome d'azote (**entrée 5**), un mélange complexe sans aucune chimiosélectivité est obtenu. Il est à noter que l'oxyamidation d'indoles a déjà été décrite par l'équipe de Dauban,¹¹⁰ et ce résultat permet ainsi d'établir une réactivité similaire de la liaison π de l'indole et de l'énamide non substitués vis-à-vis de la réaction d'oxyamidation.

En revanche, l'oxyamidation sur un substrat substitué par un noyau benzofurane donne de très bons rendements avec une chimiosélectivité totale en faveur de l'énamide. En effet, aucune réactivité secondaire n'est observée sur le noyau benzofurane, que celui – ci soit substitué en position C₂ (**entrée 6**) ou C₃ (**entrée 7**). Il est également intéressant de noter qu'une meilleure diastéréosélectivité est observée lorsque le benzofurane est substitué sur sa position C₂ (**entrée 6**, 0.3/1 *cis/trans*), plutôt que sur sa position C₃ (**entrée 7**, 0.15/1 *cis/trans*).

Enfin, l'utilisation d'un énamide substitué par un benzothiophène (**entrée 8**) conduit à un mélange complexe où une forme oxydée du soufre est notamment observée ; réactivité préalablement décrite dans la littérature.^{171,172,173}

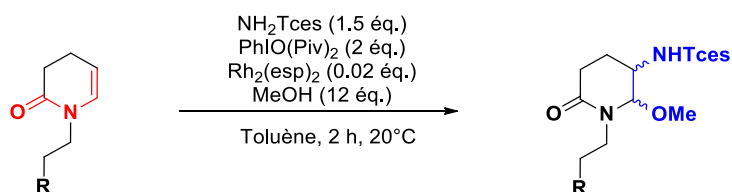
¹⁷¹ H. Takada, Y. Nishibayashi, K. Ohe, S. Uemura, C. P. Baird, T. J. Sparey, P. C. Taylor, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6512–6518

¹⁷² F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 5473–5476

¹⁷³ W. B. Ma, S. N. Li, Z. H. Zhou, H. S. Shen, X. Li, Q. Sun, L. He, Y. Xue, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 1554–1562

c. Modèles substitués par des chaînes diversement fonctionnalisées

Nous avons par la suite étudié la réaction d'oxyamidation sur des énammides substitués par des chaînes alcanes de longueur variable possédant diverses fonctions terminales (**Tableau 3**).



Entrée	Substrat	Produit(s)	Rendement(s)	Ratio cis/trans
1	 52	 84	70%	0 : 1
2	 54	 85	55%	0 : 1
3	 55	 86	60%	0 : 1
4	 56	Dégradation		

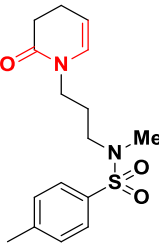
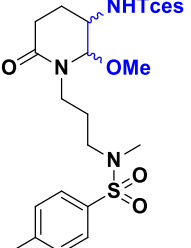
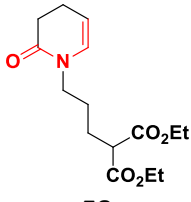
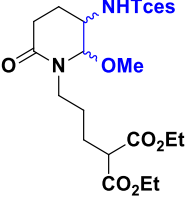
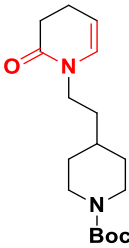
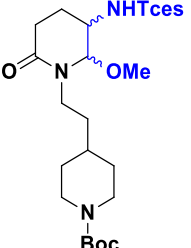
5	 57	 87	66%	0.15 : 1
6	 58	 88	51% (32% du substrat récupéré)	0.33 : 1
7	 59	 89	54%	0.33 : 1

Tableau 3 : Oxyamidation d'endo-énamides porteurs de fonctions diverses

La présence de fonctions variées, telles que des esters, des malonates, des sulfonamides ou des pipéridines est compatible avec la réaction d'oxyamidation, conduisant à de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité en faveur du composé *trans*. De plus aucun produit secondaire n'est observé. Le diastéréoisomère *trans* est notamment mis en évidence pour le composé **85** par une analyse aux rayons X (**Figure 14**).

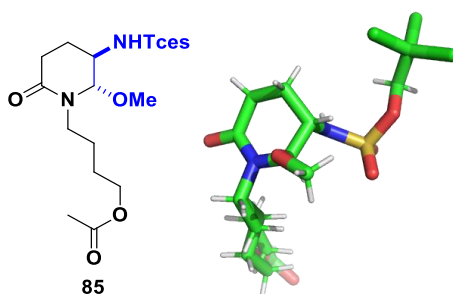


Figure 14 : Analyse RX du diastéréoisomère *trans* pour le composé **85**

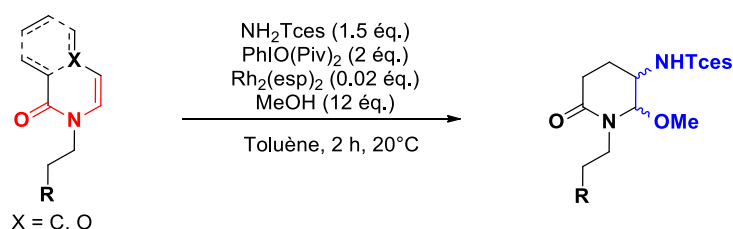
Néanmoins, dans le cas d'un malonate d'éthyle à l'extrémité de la chaîne, la réaction d'oxyamidation se fait difficilement (**entrée 6**). En effet, plus de 30% du substrat est récupéré après purification malgré une agitation de 24 h à 20°C et de 3 h à 80°C. Le produit n'est obtenu qu'avec un rendement de 51% et une diastéréosélectivité moyenne de 1 / 3 en faveur du dérivé *trans*. Aucune

dégradation n'est observée, ce qui pourrait laisser penser que le rhodium puisse être chélaté par le malonate. Le rhodium ne serait alors plus disponible pour générer le nitrène et convertir l'énamide en produit oxyamidé. Toutefois, certains travaux ont montré que l'utilisation d'une catalyse au rhodium (II) est possible en présence d'un malonate, notamment pour des réactions d'oxycarbonation.¹⁷⁴

Enfin, les amines de type tosylo ne sont pas compatibles avec la réaction d'oxyamidation (**entrée 4**). Il en est de même pour la fonction pipéridine, qu'il a été nécessaire de protéger par un groupement *tert*-butoxycarbonyle (**entrée 7**).

d. Modèles dont le noyau énamide varie

Afin d'étendre la méthodologie et d'augmenter la diversité moléculaire, nous avons fait varier le motif énamide. Ainsi la réaction d'oxyamidation a été appliquée à des dérivés de type isoquinolinone, morpholinone ou pyridone (**Tableau 4**).



Entrée	Substrat	Produit(s)	Rendement(s)	Ratio cis/trans
1			50%	0 : 1
2			74%	0 : 1
3			37%	∅
4			28%	0.4 : 1

¹⁷⁴ M. Lautens, K. Fagnou, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 14884–14892

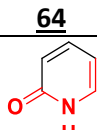
	<u>63</u>	<u>93</u>		
5		Dégradation		
6		Dégradation		

Tableau 4 : Oxyamidation de motifs énamides variés

La nature du noyau influe sur le fonctionnement de la réaction. En effet, l'oxyamidation sur un noyau isoquinolinone fonctionne avec un rendement de 50% en ne conduisant qu'au produit secondaire issu de l'addition de l'acide pivalique sur l'iminium intermédiaire (**entrée 1**). Dans le cas d'un noyau de type morpholinone *N*-benzylique (**entrée 2**), aucun produit secondaire n'est observé et la réaction conduit uniquement au diastéréoisomère *trans* et ce avec un bon rendement.

En revanche, l'utilisation d'énamides de type pyridone est plus complexe du fait de la réactivité de ce noyau. Tout d'abord, il est intéressant de constater qu'une totale chimiosélectivité est observée en faveur des positions C₅ et C₆, qui correspondent à la double liaison carbone - carbone de type énamide, la plus riche en électrons (**Figure 15**), et qu'aucune réactivité n'a lieu sur les carbones C₃ et C₄ de la pyridone.

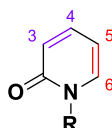


Figure 15 : Structure d'une pyridone

Par ailleurs, la nature du groupement protecteur sur l'atome d'azote de la pyridone a une importance capitale pour stabiliser l'iminium intermédiaire en équilibre avec l'aziridine formée au cours de la réaction. Lorsque la pyridone est protégée par un groupement sulfonyle (**entrée 3**), un produit aminé sur la position C₅ est obtenu. Celui-ci est certainement issu du produit d'oxyamidation formé au cours de la réaction, suivi d'une réaction d'élimination.

En présence d'un groupement inductif donneur (**entrée 4**), l'oxyamidation est possible, grâce à l'effet stabilisant du méthyle, mais avec un rendement modéré et une faible diastéréosélectivité en faveur du composé *trans*. Le groupement *tert*-butoxycarbonyl (**entrée 5**) présent sur une pyridone est quant à lui trop sensible en présence d'acide (acide pivalique généré *in situ*) et c'est pourquoi une dégradation du milieu réactionnel a été observée.

Une pyridone non protégée n'est pas compatible avec la réaction d'oxyamidation et conduit à la dégradation du milieu réactionnel (**entrée 6**).

4. Mécanisme postulé pour l'oxyamidation d'énamides par transfert catalytique de nitrène

L'observation des différents résultats permet de conclure que la réaction d'oxyamidation tend majoritairement vers la formation du diastéréoisomère *trans*. Cette diastéréosélectivité peut s'expliquer selon le mécanisme suivant (**Schéma 113**) :

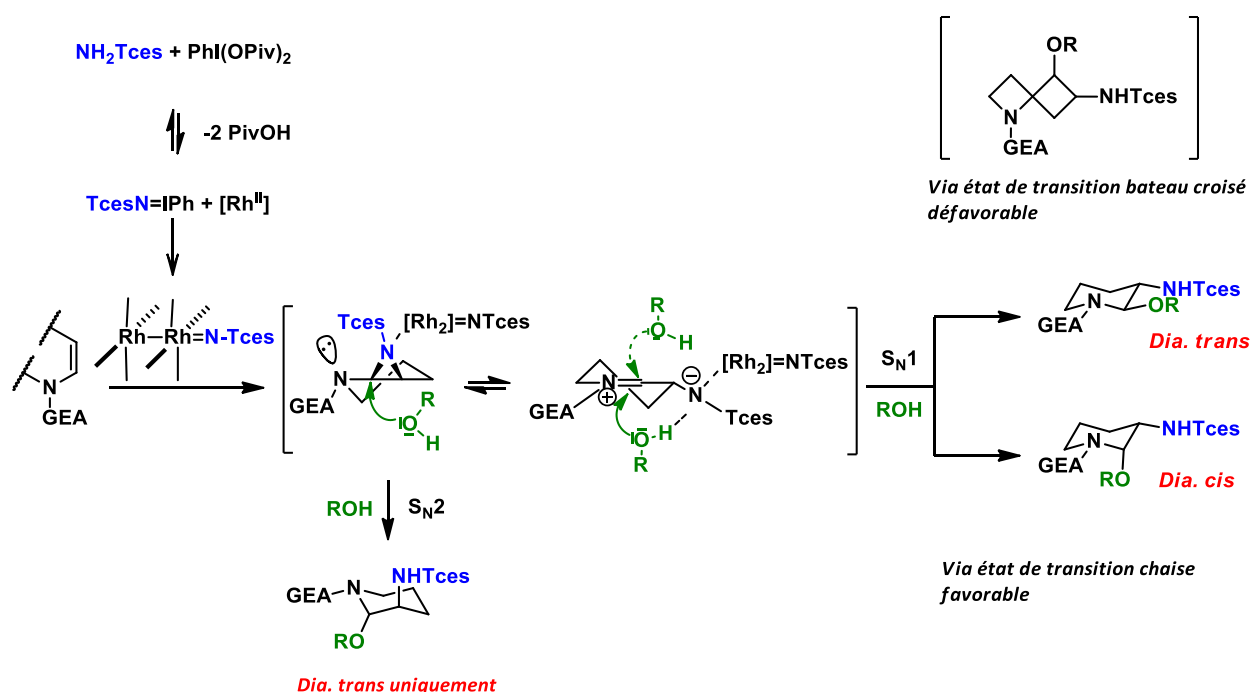


Schéma 113 : Mécanisme postulée de la réaction d'oxyamidation d'énamides

Dans un premier temps, le sulfamate réagit avec l'oxydant, l'iode hypervalent, pour former *in situ* l'iminoiodane. A partir de celui – ci, en présence d'un métal de transition, ici le rhodium (II), le nitrène est formé et s'additionne alors sur la double liaison carbone - carbone de l'énamide. Ce transfert de nitrène est alors supposé *via* la formation d'une aziridine. Celle – ci peut alors subir une substitution nucléophile d'ordre 2 avec un nucléophile en large excès, en l'occurrence le méthanol, conduisant ainsi au diastéréoisomère *trans* uniquement.

Toutefois, pour certains modèles, un mélange de diastéréoisomères *cis* et *trans*, en faveur du composé *trans*, a pu être isolé. Pour expliquer la formation du diastéréoisomère *cis*, il est supposé que l'aziridine puisse s'ouvrir de manière spontanée dans le milieu réactionnel et être en équilibre avec une espèce zwitterionique où le site électrophile, correspondant à l'ion iminium, est situé en α de

l'azote. Le nucléophile présent dans le milieu réactionnel, par exemple le méthanol, peut alors réaliser une substitution nucléophile d'ordre 1 en attaquant soit :

- En *anti* et conduisant ainsi au diastéréoisomère *trans*, dont la formation est défavorisée dû au passage par un état de transition bateau croisé thermodynamiquement défavorable.
- En *syn*, favorisée par la présence d'une liaison hydrogène entre l'azote du sulfamate et le nucléophile, conduisant au diastéréoisomère *cis* favorisé par un état de transition chaise thermodynamiquement stable.

Pour confirmer ce modèle mécanistique, plusieurs essais ont été mis en œuvre au laboratoire afin de prouver l'existence de cet intermédiaire aziridine. Malheureusement aucun des essais réalisés n'a permis de mettre en évidence cette dernière, que ce soit :

- En réalisant les réactions en absence de nucléophile, en milieu parfaitement anhydre (solvant distillé et utilisation de tamis moléculaire activé dans un four à 600°C) et en utilisant de l'iodosobenzène PhIO pour éviter de générer de l'acide pivalique
- En réalisant un suivi par RMN du proton. La manipulation est réalisée dans les conditions sans nucléophile et à froid (0°C) afin de stabiliser l'aziridine qui se formerait *in situ*. Celle-ci pourrait alors être observée par RMN ^1H , *via* la disparition des protons de l'énamide et l'apparition de protons caractéristiques de l'aziridine.

Malheureusement, l'emploi de conditions sans nucléophile et le suivi par RMN ^1H n'ont pas permis d'observer l'aziridine, cette dernière étant trop instable et se dégradant rapidement dans le solvant deutéré.

5. Réactions de cyclisation en milieu acide

Par la suite une valorisation de nos produits oxyamidés a été mise en œuvre en exploitant notamment la réactivité de la fonction hémiaminale. En effet, en milieu acide, il est possible de générer un intermédiaire ion iminium. Ce dernier peut alors réagir avec :

- des nucléophiles externes, tels que des fonctions azoture, cyano ou allyle, étude déjà réalisée au sein de notre équipe¹⁶³
- ou, dans le cadre de ce projet, en intramoléculaire avec un nucléophile déjà présent sur la molécule. Selon la nature de ce dernier, celui-ci peut cycliser sur l'iminium selon une réaction de type Pictet – Spengler ou par l'attaque nucléophile d'un hétéroatome, afin de conduire à des composés azotés polycycliques de type 1,2-diaminés (**Schéma 114**).

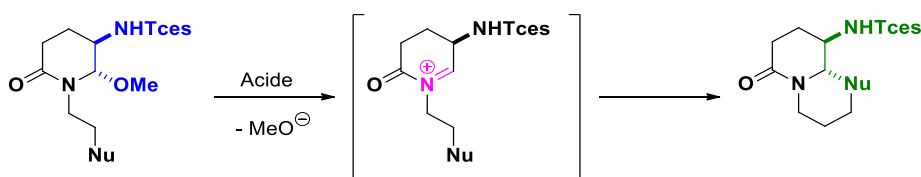


Schéma 114 : Cyclisation en milieu acide de composés oxyamidés

a. Selon une réaction de type Pictet - Spengler

Cette réaction est appliquée aux composés oxyamidés substitués par un noyau aromatique en position terminale de la chaîne portée par l'azote de l'énamide. Une optimisation a été réalisée sur le substrat oxyamidé **78** porteur d'un groupement 3,4-diméthoxyphényle (**Schéma 115**), en variant la nature de l'acide, le temps de réaction, la température et le solvant (**Tableau 5**). Ainsi l'emploi de deux équivalents d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane ont conduit aux meilleurs résultats de cyclisation (**entrée 6**) avec un excellent rendement de 94%. L'utilisation d'acide chlorhydrique 2M à 6M n'est pas suffisante pour amorcer la cyclisation (**Entrées 1 à 3**), tandis que l'utilisation d'une trop grande concentration à 12M conduit à la dégradation du substrat, même en opérant à 0°C (**Entrées 4 et 5**). L'emploi d'un acide de Lewis comme l'éthérate de trifluorure de bore permet la cyclisation mais avec un rendement moins élevé, dû à une dégradation partielle du substrat, même en réalisant la réaction à basse température (**entrées 10 et 11**).

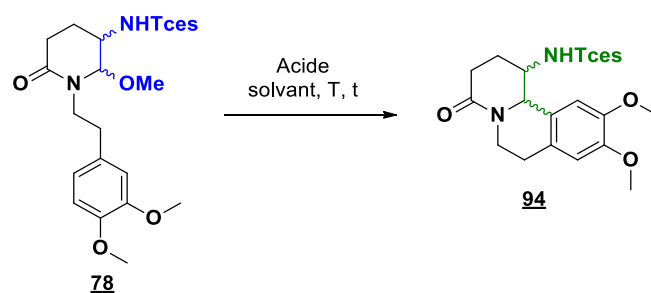


Schéma 115 : Conditions générales pour l'optimisation de la réaction de cyclisation selon un processus de type Pictet - Spengler

Entrée	Acide	Solvant	Temps	Rendement
1	HCl 2M aq. (2 éq.)	MeOH	30 min à 24h	0% ^(a)
2	HCl 4M dioxane (2 éq.)	MeOH	6 h	0% ^(a)
3	HCl 6M aq. (2 éq.)	MeOH	30 min à 24h	0% ^(a)
4	HCl 12M aq. (2 éq.)	MeOH	5 min	Dégradation
5	HCl 12M aq. (2 éq.)	MeOH	1 h ^(b)	Dégradation
6	TFA (1 éq.)	DCM	4 h	50%
7	TFA (2 éq.)	DCM	30 min	94%
8	TFA (2 éq.)	DCM	4 h ^(b)	80%
9	TFA (4 éq.)	DCM	15 min	90%
10	BF ₃ .Et ₂ O (2 éq.)	DCM	4 h	44%
11	BF ₃ .Et ₂ O (2 éq.)	DCM	6 h ^(b)	38%
12	TfOH (2 éq.)	DCM	4 h	35%

Tableau 5 : Optimisation de la réaction de cyclisation selon un processus de type Pictet - Spengler

(a) : Substrat récupéré

(b) : Réaction opérée à 0°C

Nous avons alors appliqué les conditions optimisées ci-dessus à nos différents substrats oxyamidés porteurs d'un noyau aromatique (**Schéma 116**).

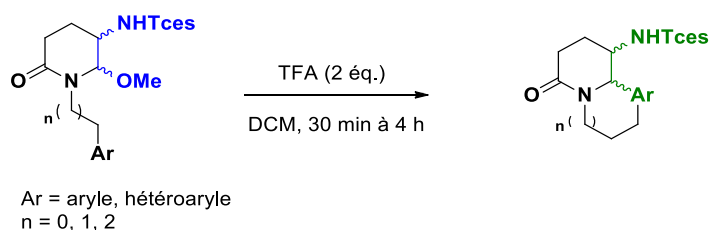
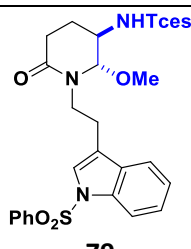
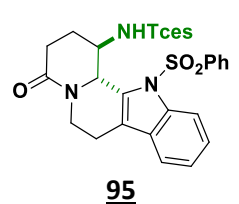
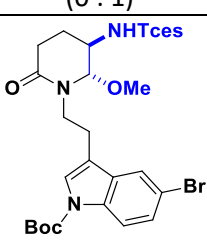
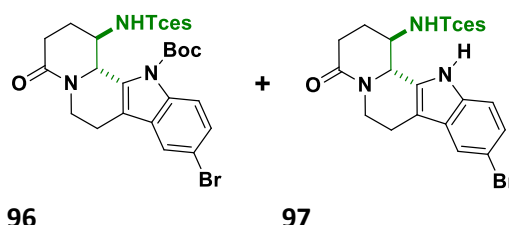
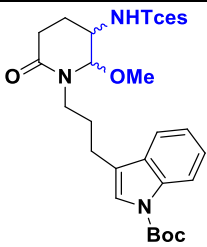
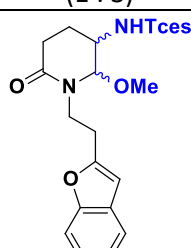
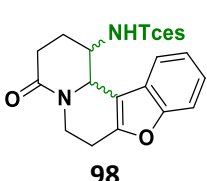
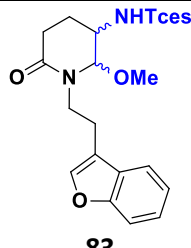
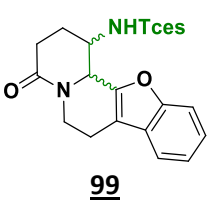
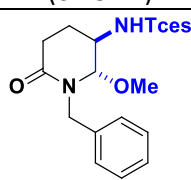
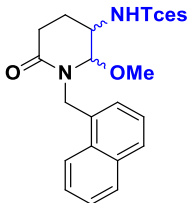
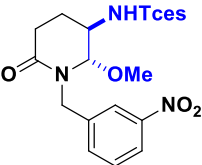
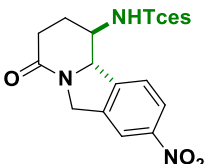
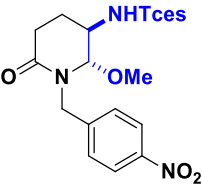
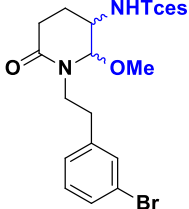
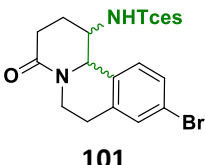
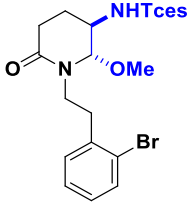
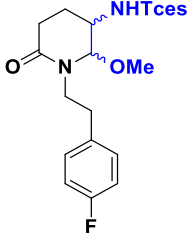


Schéma 116 : Conditions de cyclisation selon une réaction de type Pictet – Spengler

Entrée	Substrat (ratio cis/trans)	Produit(s)	Rendement	Ratio cis/trans
1	 79 (0 : 1)	 95	89%	0 : 1
2	 80 (0 : 1)	 96 + 97	77% (mélange 0.6/1)	0 : 1 Pour les deux produits
3	 81 (1 : 3)	Dégradation (à 20°C et 0°C)		
4	 82 (0.3 : 1)	 98	77%	0.5 : 1
5	 83 (0.15 : 1)	 99	97%	1 : 1
6		Récupération du substrat (à 20°C, puis au reflux pendant 16 h, jusqu'à 4 éq. de TFA)		

	65 (0 : 1)			
7	 67 (0.4 : 1)	Dégradation (à 20°C et 0°C)		
8	 69 (0 : 1)	 100	94%	0 : 1
9	 71 (0 : 1)	Récupération du substrat (à 20°C et au reflux pendant 17 h, jusqu'à 4 éq. de TFA)		
10	 73 (0.33 : 1)	 101	97%	0.5 : 1
11	 74 (0 : 1)	Récupération du substrat (à 20°C puis au reflux pendant 16 h ; jusqu'à 4 éq. de TFA)		
12	 75 (0.05 : 1)	Dégradation (à 20°C et 0°C)		

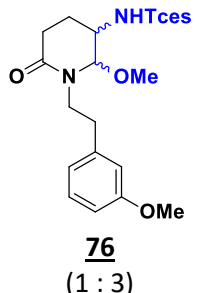
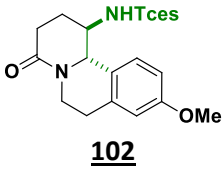
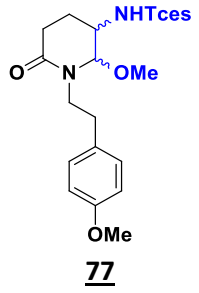
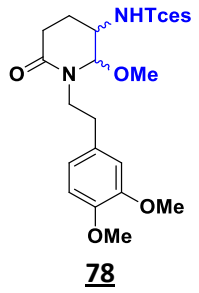
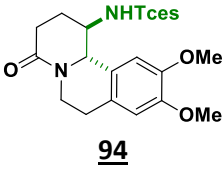
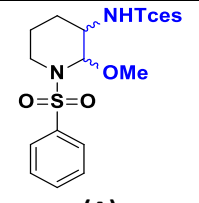
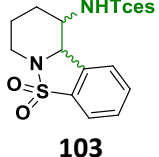
13	 76 (1 : 3)	 102	87%	0 : 1
14	 77 (0.25 : 3)	Récupération du substrat (à 20°C et au reflux pendant 24 h ; jusqu'à 4 éq. de TFA)		
15	 78 (1 : 3)	 94	94%	0 : 1
16	 (A)	 103	66%	0.7 : 1

Tableau 6 : Cyclisation des composés oxyamidés en conditions acides

La cyclisation de ces produits donne de bons résultats avec des rendements allant de 33% à 97%, avec une diastéréosélectivité en faveur du composé *trans*. Le ratio des diastéréoisomères est déterminé comme précédemment par RMN du proton, puis l'élucidation de la configuration *cis/trans* est réalisée par RMN ^1H 2D en visualisant les interactions spatiales par effet Overhauser entre l'hydrogène porté par l'azote du sulfamate et celui en α de l'azote cyclique (**Figure 16**). L'analyse aux rayons X du composé **94** confirme sa stéréochimie *trans*.

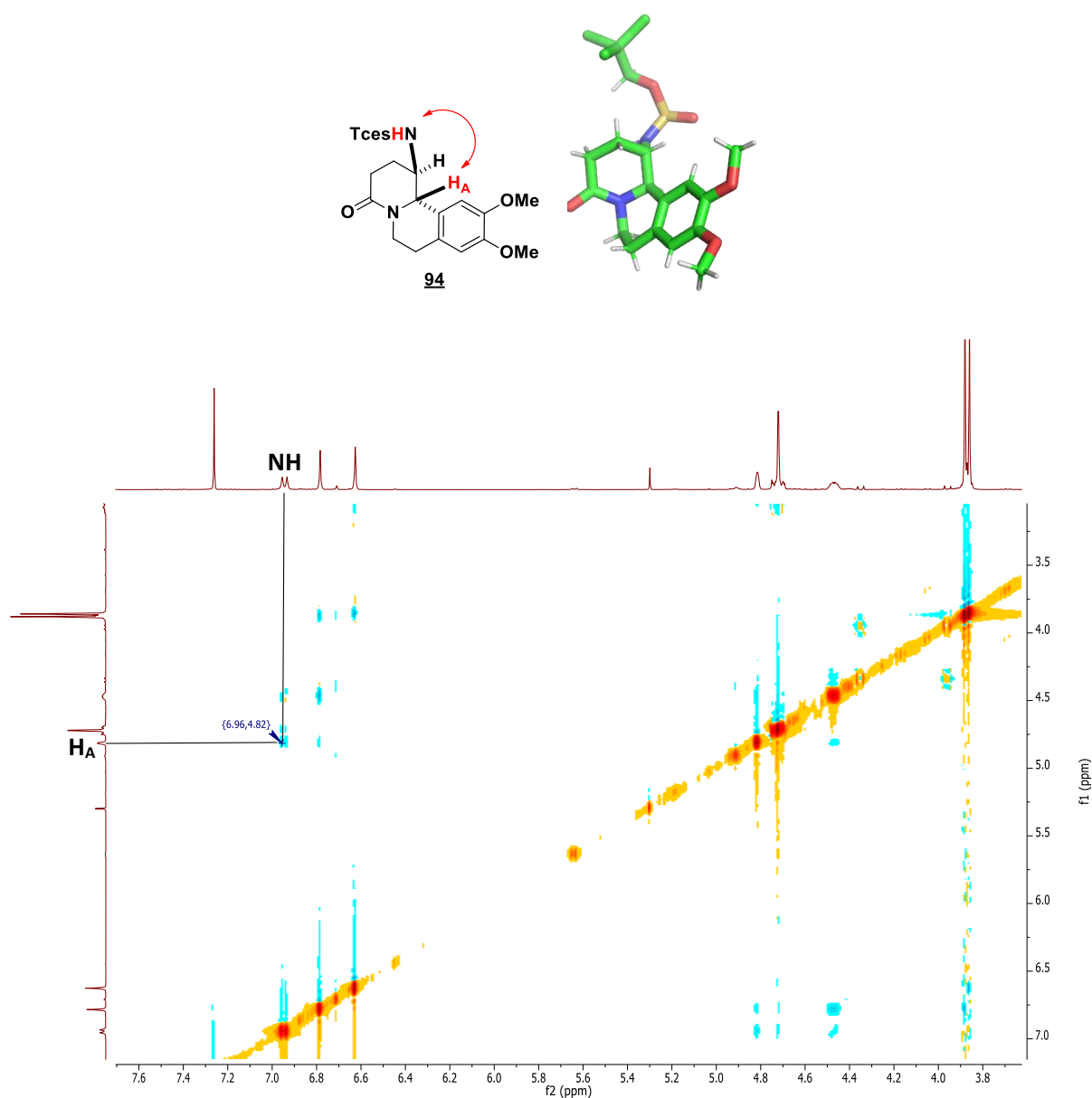


Figure 16 : Détermination du diastéréoisomère *trans* par effet Overhauser (nOe) et analyse aux rayons X

Tout d'abord, la cyclisation à partir du modèle **79** protégé par un groupement sulfonyle se fait avec conservation de la diastéréosélectivité (**entrées 1, 2**) et conduit à un dérivé de 1-amino-indolo-quinolizine selon un processus 6-endotrig. Dans le cas où l'indole est protégé par un *tert*-butoxycarbonyl, le but était de cycliser et déprotéger l'indole de manière concomitante (**entrée 2**). Cependant la déprotection se fait difficilement malgré l'ajout successif de plusieurs équivalents d'acide (jusqu'à quatre équivalents) et ce, en chauffant à reflux pendant 6 h. Finalement nous avons préféré isoler le mélange des deux produits cyclisés de configuration *trans*, pour éviter de dégrader la molécule en acidifiant encore plus. Dans le cas où la chaîne est allongée d'un carbone (**entrée 3**), seule de la dégradation est observée. La cyclisation est donc limitée par la taille du cycle formé, un cycle à sept chaînons étant défavorisé. Étonnamment, pour les composés substitués par un noyau benzofurane

(entrées 4 et 5), une perte de la diastéréosélectivité est constatée malgré de bons rendements de réaction conduisant à des 1-amino-benzofuranquinolizinones.

Pour les modèles possédant un noyau aromatique substitué par des groupements électrodonneurs (entrées 13 et 15), une diastéréosélectivité totale en faveur du composé *trans* est obtenue. La présence de groupements électrodonneurs (par un effet mésomère donneur) active le noyau aromatique et favorise la réaction de type Pictet – Spengler à partir de la position activée et la moins encombrée, mise en évidence par mésomérie. En milieu acide, l'iminium intermédiaire est formé, l'attaque du nucléophile aromatique se fera alors selon une réaction de type S_N1 sur la face la moins encombrée, ce qui conduira au composé *trans* uniquement (Schéma 117).

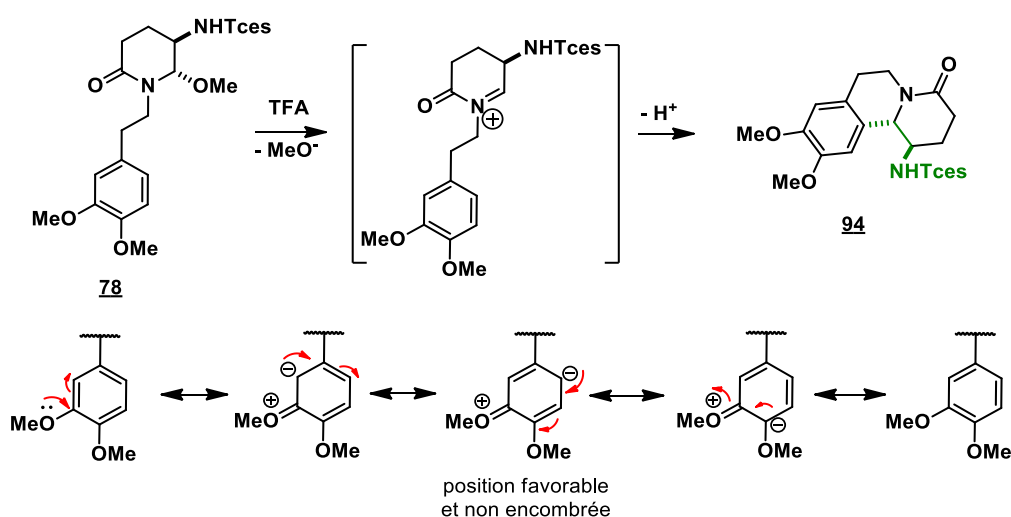


Schéma 117 : Mécanisme de cyclisation de Pictet - Spengler

En revanche, la présence d'un groupement méthoxy position *para* (entrée 14) n'est pas favorable à la réaction de cyclisation. En ajoutant deux équivalents supplémentaires d'acide trifluoroacétique et en chauffant pendant 24 h au reflux, la cyclisation n'est toujours pas possible et seul le substrat est observé par contrôle CCM. Des résultats similaires sont décrits dans la littérature, la cyclisation de type Pictet - Spengler étant favorisée en présence de substituant électrodonneur en position méta.¹⁷⁵

Lorsque le noyau aromatique est substitué par un groupement électroattracteur, ce dernier diminue sa nucléophilie. Ainsi, la présence de groupements désactivants comme le brome ou le fluor ne favorise pas la réaction de cyclisation (entrées 10 à 12). En plus de leur effet inductif attracteur, ces substituants sont également mésomères donneurs, de ce fait la réaction est d'autant moins favorisée si ces substituants sont en position *para*. C'est la raison pour laquelle, la cyclisation n'est possible que

¹⁷⁵ R. Unnava, A. K. Sahu, A. K. Saikia, *Asian J. Org. Chem.*, **2017**, 6, 1003–1007

lorsque le brome est en position *mé*ta, grâce à l'activation de la position par mésomérie, avec un bon rendement, en utilisant néanmoins quatre équivalents d'acide trifluoroacétique pour obtenir une conversion totale.

Les modèles substitués par un brome ou un fluor en position *para* n'ont pas permis la cyclisation, ce qui est en accord avec les effets électroniques.

Ces mêmes observations sont faites par l'équipe de Ramanathan,¹⁷⁵ qui propose la cyclisation, en forçant les conditions réactionnelles, sur l'ion acyliminium de noyaux aromatiques dont la nucléophilie est faible en l'absence de groupements électrodonneurs (chauffage et augmentation du nombre d'équivalent d'acide). La cyclisation d'un noyau aromatique non substitué est également difficile à réaliser dans des conditions aussi fortes (**Schéma 118**).

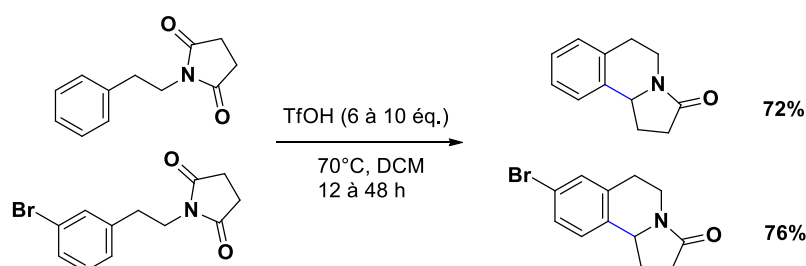


Schéma 118 : Cyclisation de noyaux aromatiques non activés par l'équipe de Ramanathan

Dans notre cas, les modèles fluoré **75** (entrée 12) d'une part et naphthalène **67** (entrée 7) d'autres part se dégradent à température ambiante et à 0°C. Il n'est donc pas possible d'utiliser des conditions aussi fortes. De ce fait, ces modèles n'ont pu être utilisés pour la réaction de cyclisation de type Pictet – Spengler. De plus, la cyclisation d'un noyau aromatique substitué par un groupement nitro, très désactivant, en position *para* n'est pas possible pour les mêmes raisons sus-citées.

Enfin, à partir du composé oxyamidé **(A)** (entrée 16), le noyau aryle d'un groupement benzènesulfonyle porté par l'atome d'azote permet d'obtenir un cycle à cinq chaînons, permettant d'accéder à un dérivé d'amino-tétrahydro-benzo[4,5]isothiazolo[2,3-a]pyridine.

Cette première approche de cyclisation par une réaction de type Pictet – Spengler en milieu acide a donc permis de former des cycles à cinq ou six chaînons, conduisant à une variété de polycycles azotés 1,2-diaminés d'intérêt de types 1-amino-indolo-quinolizinone, 1-amino-benzofuran[2,3-a]-quinolizinone, 1-amino-benzofuran[3, 2a]-quinolizinone ou 1-amino-tétrahydropyrido-isoquinolinone.

Ces types de structure se retrouvent dans des molécules naturelles et / ou bioactives comme l'Hirsutine, un anti-hypertenseur (**Figure 17**).

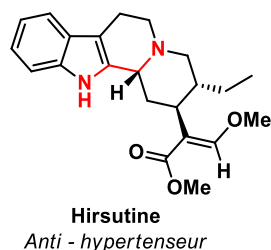


Figure 17 : Molécule bioactive présentant un motif amino-inodoloquinolizinone

b. Par addition d'un nucléophile

Pour les modèles ne possédant pas de noyaux aromatiques, la cyclisation a été réalisée en exploitant la nucléophilie d'un hétéroatome. Un travail d'optimisation a alors été conduit à partir du modèle **84** ayant une chaîne à deux carbones dont la fonction terminale est un ester (**Schéma 119**). Les résultats montrent que les meilleures conditions font appel à l'emploi d'acide chlorhydrique 4M dans le méthanol (**Tableau 7**).

L'utilisation d'une concentration en acide plus élevée réduit le rendement avec de la dégradation observée par un contrôle CCM (**entrée 3 et 4**). L'acide trifluoroacétique fonctionne également mais avec la nécessité d'engager quatre équivalents (**entrées 5 à 7**). L'acide triflique conduit à une dégradation du milieu réactionnel quand bien même la réaction est réalisée à 0°C (**entrées 9, 10**). Notre substrat est donc sensible à des conditions acides trop fortes, c'est pourquoi l'acide chlorhydrique 4M est choisi dans notre cas.

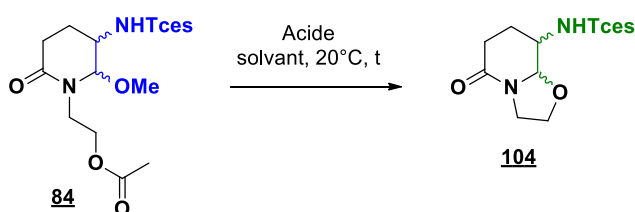


Schéma 119 : Cyclisation à partir d'un nucléophile hétéroatomique en condition acide

Entrée	Acide	Solvant	Temps	Rendement
1	HCl 2M aq. (2 éq.)	MeOH	30 min à 24h	0% ^(a)
2	HCl 4M dioxane (2 éq.)	MeOH	6 h	82%
3	HCl 6M aq. (2 éq.)	MeOH	4 h	70%
4	HCl 12M aq. (2 éq.)	MeOH	5 min	10% (+ dégradation)
5	TFA (1 éq.)	DCM	4 h	0%
6	TFA (2 éq.)	DCM	30 min	21%
7	TFA (4 éq.)	DCM	15 min	77%
8	BF ₃ .Et ₂ O (2 éq.)	DCM	4 h	7%
9	TfOH (2 éq.)	DCM	1 h	Dégradation
10	TfOH (2 éq.)	DCM	4 h ^(b)	Dégradation

(a) : Substrat récupéré

(b) : Réaction opérée à 0°C

Tableau 7 : Optimisation de la cyclisation

Ainsi des polycycles azotés non aromatiques sont synthétisés en appliquant les conditions décrites ci – contre (**Schéma 120**) à nos substrats oxyamidés (**Tableau 8**) :

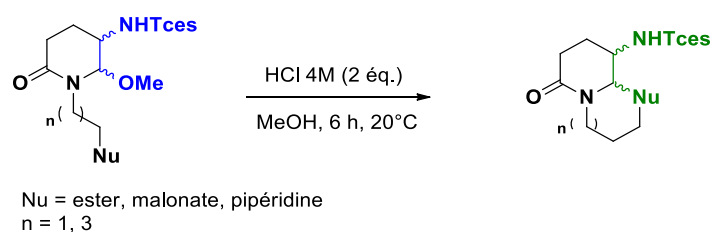


Schéma 120 : Conditions générales de cyclisation en milieu acide

1	 84 (0 : 1)	 104	82%	1 : 1
2	 85 (0 : 1)	 105	33%	1 : 1

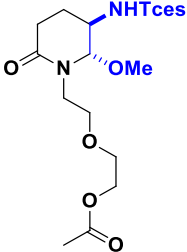
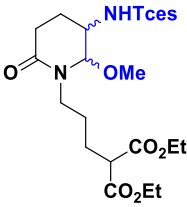
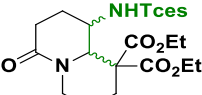
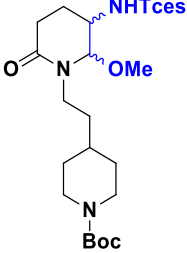
3	 86 (0 : 1)	20°C, 2 éq. HCl 4 M : récupération du substrat 65°C, 4 éq. HCl 4 M : dégradation		
4	 88 (1 : 3)	 106	77% (Rendement RMN ¹ H) Dégradation rapide du produit isolé au cours du temps	1 : 1
5	 89 (1 : 3)	20°C, 4 éq. HCl 4 M : Substrat récupéré 65°C, 8 éq. HCl 4 M : dégradation		

Tableau 8 : Cyclisation des composés oxyamidés

Pour réaliser la cyclisation de l'ester sur la fonction ion iminium générée *in situ* en présence d'acide, une transestérification est opérée par le méthanol, puis l'alcool s'additionne sur l'iminium pour conduire à des dérivés 1,2-diaminés d'oxazolone (**entrée 1**) ou d'oxazépine (**entrée 2**). L'équipe d'Elsegood décrit la cyclisation en milieu acide d'un alcool terminal sur le même type de fonction hémiacétal.¹⁷⁶

Ce type de polycycles non aromatiques s'avèrent pertinents, puisque nous pouvons les retrouver au sein de molécules bioactives, comme par exemple des molécules antagonistes des récepteurs *N*-méthyl-*D*-aspartate impliqués dans les maladies neurologiques, telles que Parkinson ou Alzheimer (**Figure 18**).

¹⁷⁶ S. M. Allin, S. L. James, W. P. Martin, T. A. D. Smith, M. R. J. Elsegood, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **2001**, 3029–3036

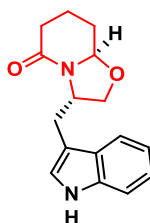


Figure 18 : Motif d'oxazolopipéridone - antagoniste des récepteurs *N*-méthyl-*D*-aspartate impliqué dans les maladies neurologiques

La réaction est toutefois limitée par la taille du cycle formée ce que l'on constate également dans le cas du modèle **86** possédant une longue chaîne étherée (**entrée 3**) qui n'a donné aucun produit attendu malgré un temps d'agitation de 24 h, la formation de ce dernier n'étant pas favorable. L'ajout de quatre équivalents d'acide couplé à une agitation au reflux pendant 6 h conduit à une dégradation du milieu réactionnel.

La cyclisation du groupement malonate présent sur le composé **88** pour former une liaison carbone – carbone est difficile à réaliser (**entrée 4**). En effet, la formation du produit est observée sur CCM, néanmoins après une purification fastidieuse due à la dégradation partielle du produit, ce dernier est caractérisé par RMN ^1H et HRMS. La conservation du produit à froid ne permet pas de pallier son instabilité.

En ce qui concerne la stéréosélectivité de la réaction, nous pouvons noter que pour tous les modèles, une perte de la diastéréosélectivité est observée. En effet, lorsque l'intermédiaire ion iminium est formé, la substitution nucléophile pourra également se faire selon la face du dessous, conduisant au diastéréoisomère *cis*, *via* un intermédiaire chaise stable.

Finalement, cette première approche de valorisation des composés oxyamidés a permis d'accéder à des polycycles 1, 2 – diaminés possédant plusieurs fonctions modulables. Ainsi, ces structures sont intéressantes puisqu'elles peuvent être fonctionnalisées *via* des réactions classiques sur les différents groupements présents. Par exemple une amine primaire en position C₃ est accessible après déprotection. Une autre fonction aminée peut être obtenue par réduction du groupement nitro présent sur les noyaux aromatiques. Les halogènes sur l'indole ou les noyaux aromatiques peuvent réagir selon des réactions de couplages pallado-catalysés. Le lactame peut être réduit en amino-alcool,¹⁷⁷ ce dernier pouvant ensuite réagir si nécessaire. Il est intéressant de noter que l'ensemble de ces modifications sont accessibles avant la cyclisation, ce qui laisse une grande diversité d'action sur

¹⁷⁷ A. I. Meyers, R. Hanreich, K. T. Wanner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 7776–7778

toutes ces molécules. À la vue de l'intérêt de ces produits cyclisés, il semble judicieux de s'intéresser à la version monotope sans isoler le produit oxyamidé.

6. Développement d'une version monotope

Fort de ces résultats, il a donc été décidé de combiner, selon un processus monotope, la réaction d'oxyamidation à la réaction de cyclisation sans isoler l'intermédiaire issu de la réaction d'oxyamidation. Pour ce faire, l'addition du nitrène sur la double liaison carbone – carbone de l'énamide est effectuée sans ajout d'un nucléophile externe (**Schéma 121**). La source d'amine est externe tandis que le nucléophile est celui présent en position terminale de la chaîne portée par l'atome d'azote de l'énamide. Un exemple a alors été réalisé à partir de l'énamide **53** où l'ester **52** a été préalablement transestérifié. De l'iodosobenzène (PhIO) dans un solvant anhydre sous argon est utilisé pour s'abstraire de la présence de nucléophiles extérieurs. Nous pensons pouvoir bénéficier des propriétés acides de Lewis du complexe au rhodium pour favoriser la cyclisation.

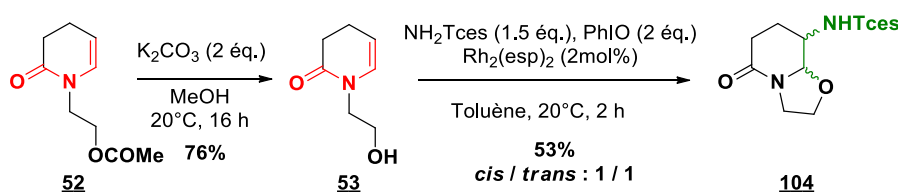


Schéma 121 : Oxyamidation intramoléculaire

Le produit cyclisé **104** est obtenu avec un rendement de 53% et un ratio 1/1 des diastéréoisomères, identique à celui obtenu lors de la conduite de la réaction en deux étapes. Le rendement est quasi-similaire à cette réaction en deux étapes qui donnait un rendement global de 57%.

Cette méthode a également été appliquée à un énamide porteur :

- d'un groupement benzylique **33**
- d'un indole protégé par un groupement phénylsulfonyl **44**
- d'un groupement 3,4-diméthoxyphényle **42**.

Malheureusement aucun produit cyclisé n'a pu être isolé, quand bien même le milieu réactionnel a été agité pendant 24 h à 80°C (**Schéma 122**). Cela s'explique sans doute par une nucléophilie plus faible des noyaux aromatiques moins importante que l'alcool **53**, ces aromatiques ne peuvent donc pas attaquer l'aziridine potentiellement formée *in situ*. L'aziridine est également en équilibre avec un intermédiaire ion iminium, dont l'attaque ne semble également pas favorisée.

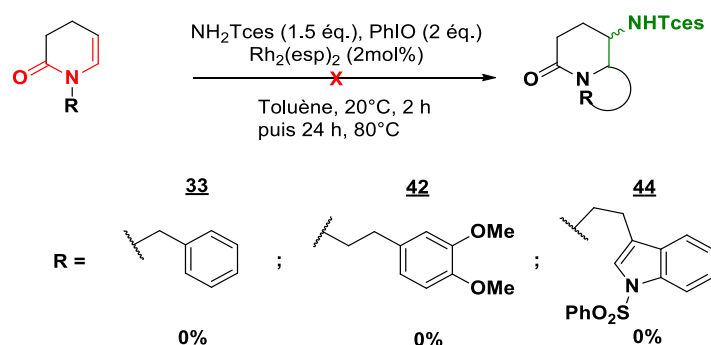


Schéma 122 : Oxyamidation - cyclisation monotope

Pour remédier à cela, il a été décidé de mettre en œuvre la réaction d'oxyamidation dans les conditions décrites précédemment, suivie d'une cyclisation monotope et séquentiel (**Schéma 123**). Cette réaction a été appliquée sur des modèles impliquant différents sites nucléophiles pour la cyclisation (**Tableau 9**) :

- Un noyau aromatique impliquant un carbone $\text{C}(\text{sp}^2)$ (énamide **42**)
- Un alcool, à partir d'un ester, impliquant un oxygène (énamide **54**)
- Un malonate d'éthyle impliquant un carbone $\text{C}(\text{sp}^3)$ (énamide **58**)

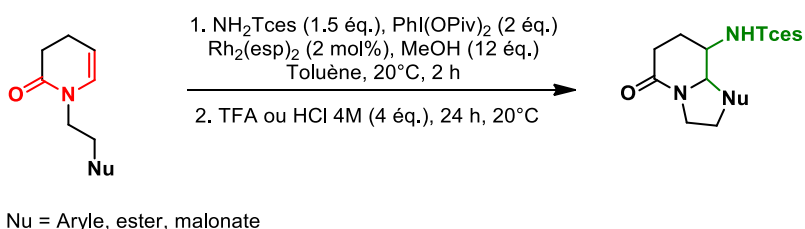


Schéma 123 : Oxyamidation et cyclisation monotope et séquentiel

Entrée	Substrat (ratio cis/trans)	Produit(s)	Rendement(s)	Ratio cis/trans
1	 42	 94	51%	0 : 1

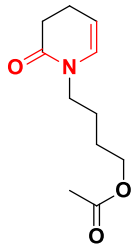
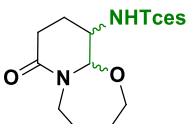
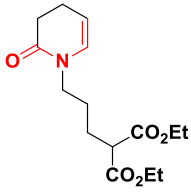
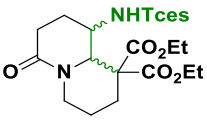
2	 54	 105	20%	1 : 1
3	 58	 106	36% (rendement RMN ¹ H) Dégradation rapide du produit isolé au cours du temps	1 : 1

Tableau 9 : Application d'une oxyamidation/cyclisation monotope et séquentiel

Cette méthodologie en monotope et séquentiel impliquant une réaction d'oxyamidation suivie d'une cyclisation acide, sans isoler le produit oxyamidé intermédiaire, fonctionne avec des rendements modérés. Toutefois, la réaction de cyclisation semble se faire bien plus difficilement. En effet, alors qu'à partir du modèle substitué par un groupement diméthoxybenzène, la cyclisation opère en trente minutes lorsque le produit oxyamidé est isolé, la réaction nécessite ici 24 heures d'agitation et quatre équivalents d'acide trifluoroacétique pour obtenir une conversion totale du produit oxyamidé en produit cyclisé (**entrée 1**). A noter qu'il est nécessaire d'ajouter deux fois plus d'acide trifluoroacétique d'une part pour forcer la réaction mais également pour neutraliser la basicité induite par le sulfamate présent en excès dans le milieu.

De même, les modèles **54** et **58**, porteurs respectivement d'un ester et d'un malonate, nécessitent autant de temps et de quantités d'acide que ce premier exemple, alors que leur cyclisation s'effectuait en seulement quelques heures sur un produit oxyamidé isolé (**entrées 2 et 3**). Une dégradation pour le modèle avec un groupe malonate (**entrée 3**) est observée, que ce soit lors de la purification ou une fois le produit isolé.

Pour les trois exemples, la diastéréosélectivité obtenue est similaire à la méthode de cyclisation du substrat oxyamidé :

- totale en faveur du diastéréoisomère *trans* pour le modèle **94** (substituant éthyldiméthoxyphényle)
- ratio 1 : 1 pour les modèles **105** et **106**

Nous pouvons en conclure que cette méthode est intéressante mais présente le désavantage d'un temps de réaction plus long et l'utilisation d'une quantité d'acide plus élevée. A noter qu'une

purification est nécessaire pour isoler les produits cyclisés, alors que dans le cas précédent, la plupart des composés cyclisés ne nécessitaient pas de purification supplémentaire.

7. Autres réactions de post-fonctionnalisation

a. Par addition d'hydrure : obtention de 5 - amino -2- pipéridinone

A défaut de pouvoir cycliser, il est intéressant de pouvoir additionner un hydrure sur l'iminium intermédiaire. Cela permet d'accéder à des structures types de 5 – amino -2- pipéridinone, qui sont notamment décrites comme des inhibiteurs sélectifs de la dipeptidyl peptidase IV (**Figure 19**) :¹⁷⁸

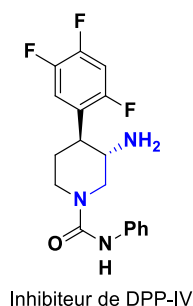


Figure 19 : Motif 5-amino-2-pipéridinone comme inhibiteurs de DPP IV

Ainsi selon des conditions classiques décrites dans la littérature,¹⁶³ la réaction est réalisée sur le substrat oxyamidé **65** protégé par un groupement benzyle (**Schéma 124**).

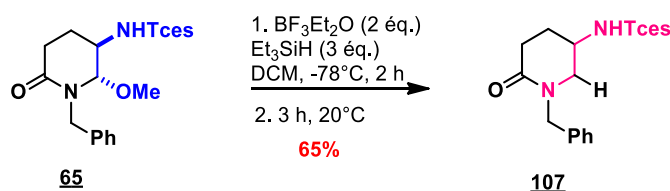


Schéma 124 : Insertion d'hydrure sur un composé oxyamidé

Après formation de l'ion iminium *via* le départ en condition acide du groupement méthoxy, en présence d'hydrure de triéthylsilyle à basse température, l'hydrure est additionné, conduisant à la 5-amino-pipéridinone désirée. A noter que dans ces conditions, l'addition de l'hydrure n'est pas possible si le substrat présente un site nucléophile à l'extrémité de la chaîne portée par l'atome d'azote. En effet, étant dans les conditions d'acide de Lewis c'est la cyclisation qui prédomine. La réaction intramoléculaire est donc favorisée, ce qui est le cas par exemple avec le substrat **78** porteur d'un groupement diméthoxybenzène (**Schéma 125**). Dans les cas où la cyclisation se fait plus lentement il

¹⁷⁸ Z. Pei, X. Li, T. W. von Geldern, K. Longenecker, D. Pireh, K. D. Stewart, B. J. Backes, C. Lai, T. H. Lubben, S. J. Ballaron, D. W. A. Beno, A. J. Kempf-Grote, H. L. Sham, J. M. Trevillyan, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 1983–1987

risquerait sans doute d'y avoir compétition et par conséquent l'obtention d'un mélange des deux produits.

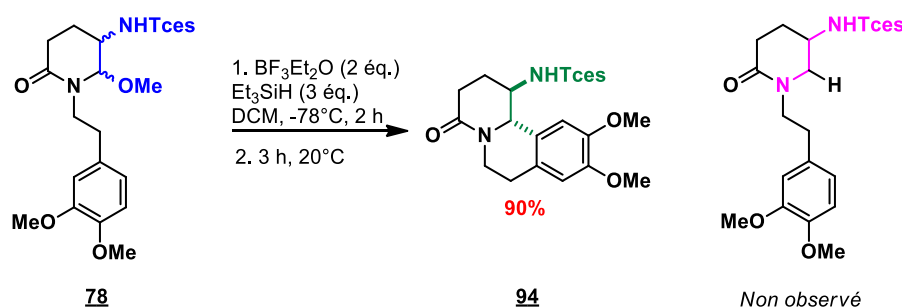


Schéma 125 : Compétition entre la réaction de cyclisation et l'insertion d'hydrure

b. Par déprotection du sulfamate

Afin d'accéder aux composés aminés cibles, il est nécessaire de déprotéger le sulfamate (-NHTces). Ainsi, en appliquant les conditions décrites par Du Bois en présence d'un alliage de zinc et de cuivre dans un mélange 50/50 d'acide acétique et de méthanol, nous avons obtenu le composé aminé **108** avec un rendement modéré¹⁷⁹ (**Schéma 126**) :

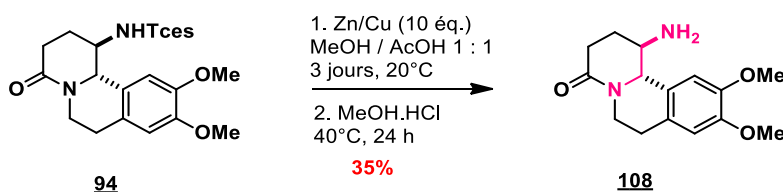


Schéma 126 : Déprotection du sulfamate

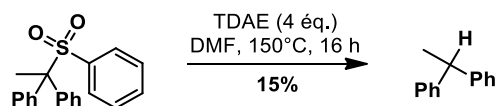
Récemment, il a été rapporté dans la littérature¹⁸⁰ que le tétrakis(diméthylamino)éthylène (TDAE), un agent réducteur, pouvait être utilisé pour la désulfonation d'un aryle sulfone. Cet agent réducteur est également utilisé pour assister des réactions électrophiles radicalaires (réactions de fluoration, de cyclisation, de réduction).¹⁸¹ Dans le but d'utiliser de nouvelles conditions pour déprotéger l'amine primaire, nous avons pensé utiliser cet agent sur notre modèle oxyamidé **91** (**Schéma 127**).

¹⁷⁹ K. W. Fiori, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 562–568

¹⁸⁰ G. Tintori, P. Nabokoff, R. Buhaibeh, D. Bergé-Lefranc, S. Redon, J. Broggi, P. Vanelle, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 3148–3153

¹⁸¹ J. Broggi, T. Terme, P. Vanelle, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 384–413

*Tintori *et al* (2018)



*Application au modèle **91** :

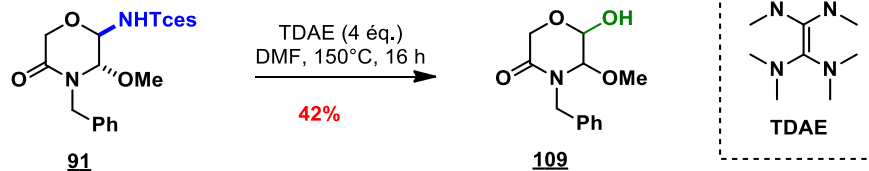


Schéma 127 : Réactivité du TDAE en présence groupement soufré

De manière étonnante, la disparition complète du sulfamate et l'insertion d'un alcool à la place de l'amine ont été observées. La manipulation a été répétée à des températures plus basses (-10°C, 20°C, 60°C, 100°C), mais dans ces cas là il ne s'est rien passé, et seul le substrat a été récupéré. La réaction a donc le désavantage de nécessiter une forte activation thermique. En appliquant les mêmes conditions opératoires sur d'autres modèles (**Schéma 128**), seul le substrat est isolé (à hauteur de 80% environ pour les deux modèles).

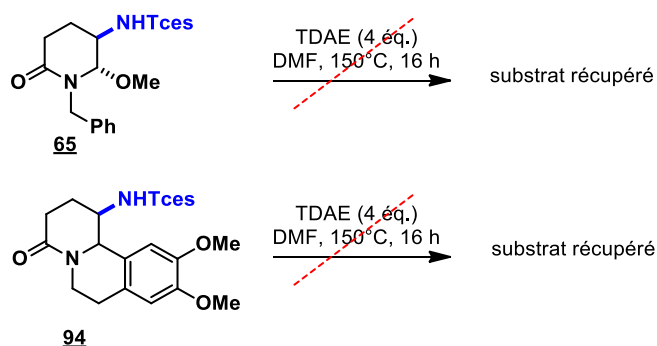


Schéma 128 : Réactivité du TDAE sur d'autres substrats

Cette réactivité est peu pertinente puisqu'un atome d'azote est perdu (très important en chimie médicinale) en faveur d'un alcool.

8. Oxyamidation énantiosélective

L'intérêt d'obtenir des produits énantiomériquement purs n'est plus à démontrer. Ainsi, fort des bons résultats obtenus concernant la réaction d'oxyamidation dans des conditions non chirales, il est intéressant de se tourner vers une réaction d'oxyamidation énantiosélective, étant donné qu'elle n'a fait actuellement l'objet d'aucune étude pour les énamides cycliques non aromatiques. Seule l'équipe de Dodd a décrit une oxyamidation énantiosélective d'énamides acycliques de type styrène

en présence d'un catalyseur au cuivre et d'un ligand chiral (avec un excès énantiomérique atteignant les 94%).¹¹¹ Ainsi un screening a été réalisé à partir de différents catalyseurs chiraux de type tétracarboxylate synthétisés au préalable par l'équipe de Dauban à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) (**Figure 21**) et dont la synthèse est décrite dans la littérature.^{182,183,184} L'influence de ces catalyseurs sera observée, notamment la nature des groupements ainsi que les effets électroniques et stériques. Adly¹⁸⁵ et Davies¹⁸⁶ expliquent l'influence de ces paramètres sur l'énantiosélectivité de réactions d'addition de nitrènes sur une liaison C(sp²)=C(sp²). En effet, l'encombrement induit par un ligand du catalyseur permet de favoriser l'addition sur une seule face et donc d'avoir une bonne stéréosélectivité. La nature des ligands, par exemple des lactames, peut induire des interactions avec le substrat permettant d'orienter l'addition stéréosélective. Sur la base de ces résultats décrits dans la littérature, nous nous proposons d'étudier l'énantiosélectivité de notre réaction d'oxyamidation avec différents catalyseurs au rhodium (II).

Nous avons choisi de conduire l'étude à partir d'un énamide cyclique à sept chaîons protégé par un groupement *tert*-butoxycarbonyle, qui offre l'avantage de ne former qu'un seul diastéréoisomère lors de la réaction d'oxyamidation (**Schéma 129**). L'influence que peut avoir l'introduction d'une source d'amine chirale a été étudiée (**Tableau 10, Figure 20**). A noter que l'ensemble de ces essais ont été purifiés par chromatographie flash sur colonne de silice normale, puis l'excès énantiomérique a été déterminé par le service analytique de l'ICOA, par séparation HPLC sur colonne chiralpak®IC (colonne d'amylose tris(3,5-diméthylphényl)carbamate immobilisée sur gel de silice) éluée par un mélange heptane/éthanol 80/20 (57°C, 3.4 bars) et utilisant un détecteur DEDL (Détecteur Évaporatif à Diffusion de Lumière).

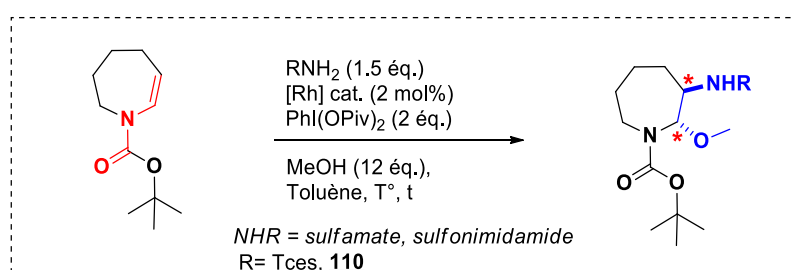


Schéma 129 : Conditions générales d'oxyamidation énantiosélective

¹⁸² D. N. Zalatan, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9220–9221

¹⁸³ M. El-Deftar, F. G. Adly, M. G. Gardiner, A. Ghanem, *Curr. Org. Chem.*, **2012**, *16*, 1808–1836

¹⁸⁴ F. G. Adly, J. Maddalena, A. Ghanem, *Chirality*, **2014**, *26*, 764–774

¹⁸⁵ F. Adly, *Catalysts*, **2017**, *7*, 347

¹⁸⁶ C. Qin, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 9792–9796

Entrée	Source d'amine	Catalyseur	Température	Temps de réaction	Rendement	ee (%)
1	NH ₂ Tces	Rh ₂ (esp) ₂	20°C	2 h	89%	0 (50 : 50)
2	NH ₂ Tces	Rh ₂ (S-1,2-NTTL) ₄	20°C	2 h	91%	54 (77 : 23)
3	NH ₂ Tces	Rh ₂ (S-1,2-NTTL) ₄	-40°C	24 h	63%	40 (70 : 30)
4	NH ₂ Tces	Rh ₂ (S-1,2-NTTL) ₄	-78°C	8 h	51%	26 (63 : 37)
5	NH ₂ Tces	Rh ₂ (S-NTA) ₄	-40°C	24 h	76%	0 (50 : 50)
6	NH ₂ Tces	Rh ₂ (S-NTTL) ₄	-40°C	24 h	70%	0 (50 : 50)
7	NH ₂ Tces	Rh ₂ (S-PTA) ₄	-40°C	24 h	70%	26 (63 : 37)
8	NH ₂ Tces	Rh ₂ (S-PTTL) ₄	-40°C	24 h	78%	64 (82 : 18)
9	NH ₂ Tces	Rh ₂ (S-PTAD) ₄	-40°C	24 h	61%	54 (77 : 23)
10	NH ₂ Tces	Rh ₂ (S-BTPCP) ₄	-40°C	24 h	71%	30 (65 : 35)
11	NH ₂ S*	Rh ₂ (esp) ₂	20°C	2 h	0% ^(a)	-
12	NH ₂ S*	Rh ₂ (S-1,2-NTTL) ₄	20°C	2 h	0% ^(a)	-

Tableau 10 : Optimisation de la réaction d'oxyamidation énantiosélective

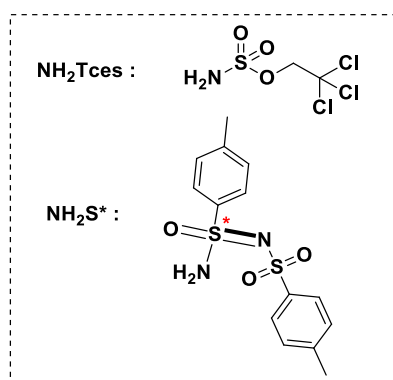


Figure 20 : Sources d'amine pour la réaction d'oxyamidation

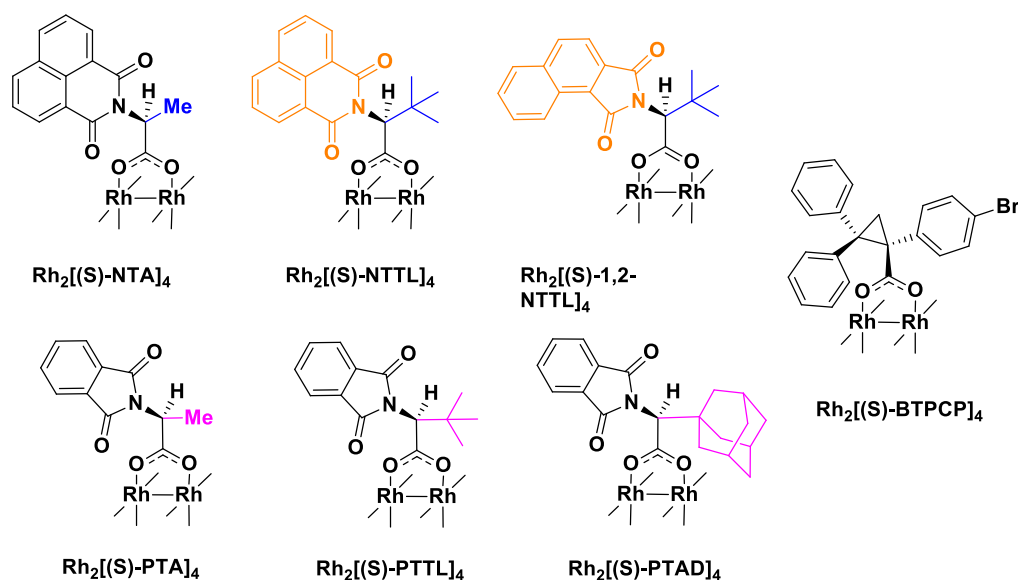


Figure 21 : Catalyseurs au rhodium chiraux testés dans la réaction d'oxyamidation

La réaction d'oxyamidation a été testée avec ces différents catalyseurs au rhodium (II) ainsi qu'avec deux sources d'amine. Pour l'ensemble des résultats, une diastéréosélectivité totale est obtenue en faveur du composé trans, favorable à l'interprétation des résultats. Des catalyseurs chiraux de configuration S sont utilisés ici uniquement, car un effet match avec le S-sulfonimidamide a déjà été décrit par l'équipe de Dauban. Ils ont également montré que l'utilisation d'un catalyseur de configuration R, conduit à un effet mis - match. C'est la raison pour laquelle, seuls des catalyseurs de configuration S ont été utilisés.

Dans un premier temps, le modèle avec le rhodium non chiral, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, (**entrée 1**) est analysé, fournissant un produit racémique. Ensuite, à partir du $\text{Rh}_2(\text{S-1,2-NTTL})_4$ dont les ligands sont un benzo-isoindole-dione et un *tert*-butyle (**entrée 2**), un excès énantiomérique modéré de 54% est obtenu. En diminuant la température de réaction, nous observons une baisse du rendement, accompagné d'une perte d'excès énantiomérique d'environ 15 à 20% : en effet la réaction a été opérée à -40°C pendant 24 h (**entrée 3**) et à -78°C pendant 8 h (**entrée 4**) conduisant à des excès énantiomériques respectifs de 40% et 26%.

Ensuite, d'autres catalyseurs possédant des ligands de la même famille ont été utilisés, également à -40°C . Le ligand benzo-isoindole-dione est remplacé par une benzoisoquinolindione en utilisant le $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$ (**entrée 6**), puis le *tert*-butyle est remplacé par un méthyle beaucoup moins encombrant en utilisant le $\text{Rh}_2(\text{S-NTA})_4$ (**entrée 5**). Malheureusement, dans les deux cas un produit racémique a été obtenu. La structure du ligand aromatique, en particulier un phthalimide, joue donc un rôle important dans l'énantiosélectivité de la réaction.

C'est pourquoi des catalyseurs ayant cette fois – ci un ligand phtalimide ont été utilisés, le groupement alkyle a alors été modifié en augmentant graduellement son encombrement (méthyle < *tert* – butyle < adamantane). Dans un premier temps, le $\text{Rh}_2(\text{S-PTA})_4$ donne un excès énantiomérique de 26% seulement (**entrée 7**), contrairement au $\text{Rh}_2(\text{S-NTA})_4$ qui conduit au racémique des deux énantiomères. Ainsi, le phtalimide est plus intéressant que le dérivé de benzoisoquinolindione. Ensuite, l'encombrement est augmenté en utilisant le $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ (**entrée 8**), et une amélioration est constatée en atteignant les 64% d'excès énantiomérique. Ce dernier n'est toujours pas suffisamment intéressant, mais il peut néanmoins être constaté qu'un encombrement est nécessaire pour favoriser l'énantiosélectivité. Dans cette optique, l'encombrement a encore été augmenté avec un ligand adamantane en utilisant le $\text{Rh}_2(\text{S-PTAD})_4$ (**entrée 9**). Ce dernier conduit à un excès énantiomérique plus faible de 54%. Ainsi, un trop grand encombrement stérique semble défavoriser la formation sélective d'un énantiomère.

Par ailleurs, un essai avec un tout autre type de catalyseur chiral, en l'occurrence avec un ligand cyclopropane substitué par trois noyaux phényles (**entrée 10**) a été réalisé. Toutefois l'excès est faible, seulement 30%, ce genre de ligand n'est donc pas très pertinent dans notre cas.

Finalement ces résultats montrent qu'il est intéressant d'utiliser des catalyseurs présentant des ligands phtalimide. Par ailleurs, en s'inspirant des résultats de l'équipe de Dauban sur l'utilisation d'un sulfonimidamide chiral (NH_2S^*),¹⁸⁷ l'oxyamidation selon une approche diastéréosélective a été réalisée avec cette source d'amine et le $\text{Rh}_2(\text{S-1,2-NTTL})_4$. Malheureusement, la réaction ne fonctionne pas du tout sur un énamide cyclique (**entrées 11-12**), sans doute à cause de la sensibilité du sulfonimidamide à l'encombrement stérique.

Une approche d'oxyamidation diastéréosélective a également été investiguée sur d'autres substrats ne formant que le composé *trans* en conditions non chirales : notamment avec un énamide *N*-vinylique commercial (**Schéma 130**) ou encore avec l'endo-énamide **61** de type morpholine et substitué par un benzyle (**Schéma 131**). Dans ces deux cas, après purification sur chromatographie flash sur colonne de silice normale, les produits sont obtenus sous forme d'un unique diastéréoisomère *trans*. Dans le cas de l'oxyamidation d'un énamide *N*-vinylique, le sulfonimidamide chiral a pu être additionné sur la double liaison carbone - carbone. Toutefois, en réalisant l'oxyamidation avec du $\text{Rh}_2(\text{S-1,2-NTTL})_4$ à 20°C ou à -40°C, aucun excès énantiomérique n'est obtenu. En utilisant un autre catalyseur, le $\text{Rh}_2(\text{S-PTA})_4$, nous observons un léger excès énantiomérique de 12% en opérant la réaction d'oxyamidation à -40°C.

¹⁸⁷ C. Lescot, B. Darses, F. Collet, P. Retailleau, P. Dauban, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 7232–7240

L'excès énantiomérique a été mesuré par le service analytique de l'ICOA, par chromatographie en phase super critique (SFC) avec un gradient CO₂(g)/(MeOH + 2% H₂O + 20mM d'acétate d'ammonium) de 95/5 à 80/20 (2 mL.min⁻¹, 25°C, 150 bar) et détection par UV (210 nm) et par spectrométrie de masse ESI (+/-).

L'oxyamidation sur ce type d'énamide n'a malheureusement pas permis d'obtenir des excès énantiomériques intéressants.

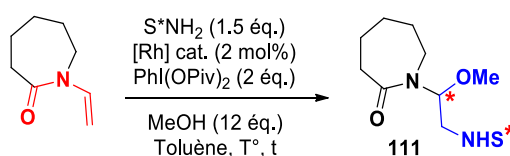


Schéma 130 : Oxyamidation diastéréosélective d'un énamide *N*-vinylique en présence d'un sulfonimamide chiral

Entrée	Catalyseur	Temps de réaction	Température	Rendement	ee (%)
1	Rh ₂ (esp) ₂	2 h	20°C	85%	0% (50 : 50)
2	Rh ₂ (S-1,2-NTTL) ₄	2 h	20°C	66%	2% (51 : 49)
3	Rh ₂ (S-1,2-NTTL) ₄	24 h	-40°C	68%	2% (51 : 49)
4	Rh ₂ (S-PTA) ₄	24 h	-40°C	67%	12% (56 : 44)

Tableau 11 : Screening du catalyseur pour l'oxyamidation diastéréosélective

L'énamide **61** de type morpholin-2-one a été utilisée dans la réaction d'oxyamidation en utilisant le Rh₂(S-1,2-NTTL)₄ à 20°C pendant deux heures. Un faible excès énantiomérique de 27% est obtenu après séparation par SFC dans les mêmes conditions décrites précédemment.

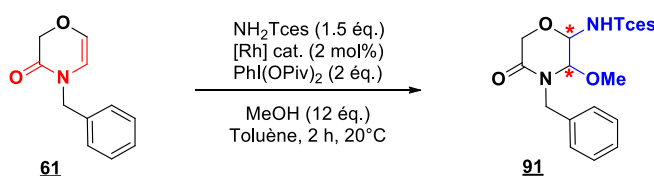


Schéma 131 : Oxyamidation d'un endo-énamide de type morpholin-2-one

Entrée	Catalyseur	Temps de réaction	Rendement	ee (%)
1	Rh ₂ (esp) ₂	2 h	68%	10% (55 : 45)
2	Rh ₂ (S-1,2-NTTL) ₄	2 h	65%	27% (64 : 36)

Tableau 12 : Essais d'oxyamidation chirale avec différents catalyseurs chiraux

Finalement, pour ces deux modèles, les excès énantiomériques sont plus faibles que celui observé avec l'énamide à sept chaînons. Dans le premier cas, l'utilisation d'une source d'amine chirale n'apporte aucun bénéfice à l'énantiosélectivité de la réaction. En outre, l'utilisation d'énamide *N* - vinylique ou d'endo-énamide ne favorise pas l'oxyamidation stéréosélective.

III. Conclusion et perspectives

L'utilisation des nitrènes pour la réaction d'oxyamidation présente donc un intérêt certain ; cette méthode permettant d'accéder simplement à des composés difonctionnalisés avec de bons rendements, de manière chimiosélective et régiosélective, avec une haute diastéréosélectivité. Ainsi, à partir des travaux déjà réalisés, la réaction d'oxyamidation a été étendue aux endo-énamides, permettant la synthèse d'une petite bibliothèque de molécules. L'oxyamidation énantiosélective n'a pas permis d'obtenir d'excellents excès énantiomériques, mais certaines observations ont pu être mises en avant concernant le type de catalyseur à utiliser, notamment par l'emploi d'un catalyseur possédant un ligand phthalimide et un groupement encombrant comme le *tert*-butyle.

Cette bibliothèque de petites molécules oxyamidées a été valorisée par l'exploitation de la réactivité de la fonction hémiaminale et de la nucléophilie des fonctions préalablement introduites, permettant d'obtenir une diversité de polycycles 1,2-diaminés d'intérêt.

Par ailleurs, l'ensemble de ces molécules, cyclisées ou non, possèdent plusieurs fonctions d'intérêt pouvant être modulées selon les nécessités (**Schéma 132**).^{188,189}

¹⁸⁸ M. Ostendorf, R. Romagnoli, I. C. Pereiro, E. C. Roos, M. J. Moolenaar, W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, 8, 1773–1789

¹⁸⁹ S. D. Banister, D. T. Yoo, S. W. Chua, J. Cui, R. H. Mach, M. Kassiou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 5289–5292

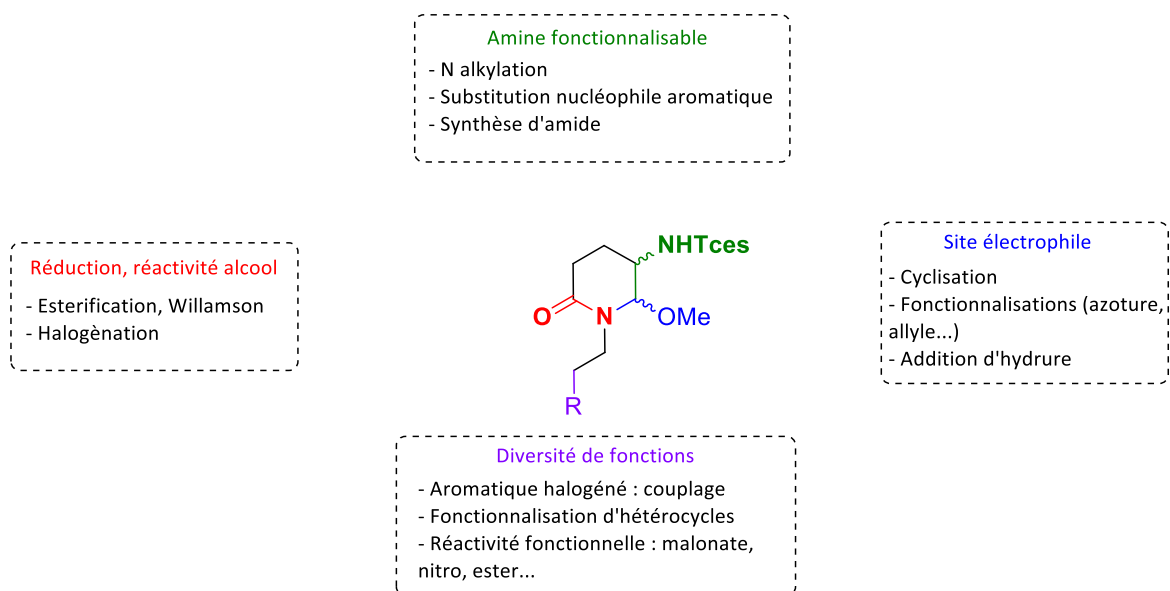


Schéma 132 : Post-fonctionnalisations possibles des produits d'oxyamidation et de cyclisation

***Chapitre 3 – Fonctionnalisation
d'énamides substitués en C₂ ou C₃ :
réaction de C(sp³) – H amination
allylique***

Au cours du chapitre I de cette thèse, l'importance de former des liaisons C – N a été mise en avant, et notamment les différentes stratégies développées dans la littérature. En particulier, depuis l'émergence de l'emploi des métaux de transition, la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)- H par des groupements azotés connaît un essor important.¹⁹⁰ L'avantage des réactions d'amination de liaisons C – H réside essentiellement dans le fait qu'elles ne nécessitent aucune préfonctionnalisation du substrat, induisant une haute économie d'atome. En revanche, la prédiction de la sélectivité dans les réactions d'oxydation de liaisons C(sp³)-H impliquant le transfert d'hétéroatomes est problématique du fait des faibles différences d'énergie entre les différents types de liaisons C(sp³)-H et des interactions liées aux effets électroniques et stériques qui influencent la réactivité.

Pour former des liaisons C – N à partir de liaisons C(sp³) – H, une variété de métaux est utilisée, conduisant à des intermédiaires différents selon le mécanisme mis en jeu (**Schéma 133**). Ainsi, il existe deux voies possibles : soit de l'activation C – H (on parle alors de mécanisme « *inner sphere* »), soit de l'insertion C – H (mécanisme « *outer sphere* »). Dans le cas de l'activation C – H, un intermédiaire organométallique est formé puis un réactif azoté réagit avec celui – ci pour conduire au produit attendu. Ce type de mécanisme est principalement observé avec des métaux comme le palladium ou le cuivre. Les positions les moins encombrées stériquement sont ici favorisées pour la fonctionnalisation. Dans le cas de l'insertion C – H, il y a dans un premier temps extrusion d'un groupe nucléofuge (N₂, PhI...) par le métal de transition (Rh, Ag, Mn,...), conduisant à un métallanitrène qui peut alors s'insérer sur la liaison C – H.

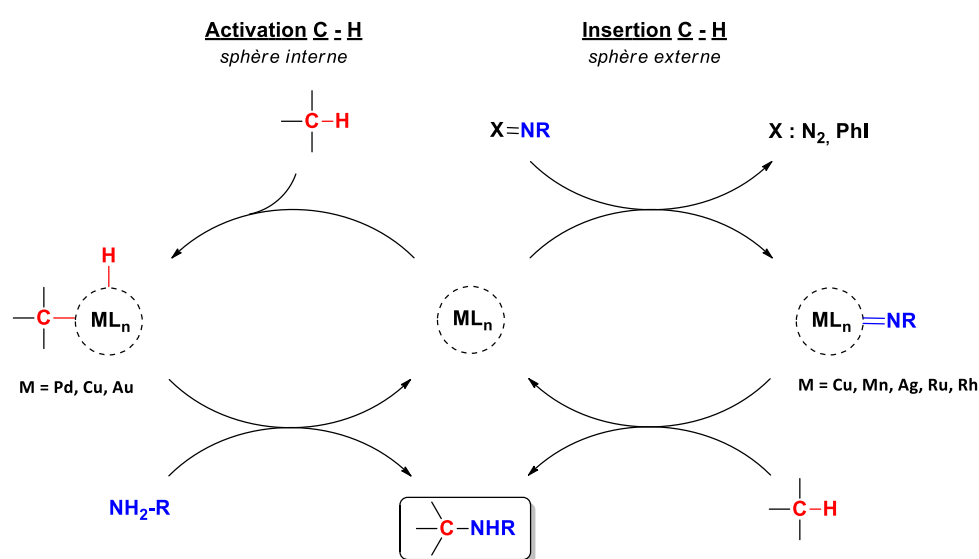


Schéma 133 : Voies d'activation et d'insertion de liaisons C - H

¹⁹⁰ H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature*, **2008**, 451, 417–424

Dans la suite de ce chapitre, une revue non exhaustive de la littérature sera effectuée sur les réactions d'amination intra- et intermoléculaires par transfert catalytique de nitrènes sur des liaisons C(sp³)-H aliphatiques, benzyliques et allyliques, et sur des liaisons C(sp²)-H.

I. Etat de l'art des réactions d'amination par insertion C - H¹⁹¹

1. Selon un processus intramoléculaire

La première amination intramoléculaire *via* l'insertion de nitrènes a été décrite dans les années 80 par l'équipe de Breslow,¹⁹² où les auteurs observent, en présence de différents types de métaux tels que le Fe (III), le Mn (III) ou le Rh (II), l'amination intramoléculaire d'une liaison C(sp³)-H benzylique avec de très bons rendements, et très peu de produits secondaires issus de l'élimination de l'hydrogène (**Schéma 134**). En l'absence d'un catalyseur métallique, seul le sulfonamide de départ issu de la dégradation de l'iminoiodane est observé, ce qui démontre la nécessité du métal de transition pour former le nitrène.

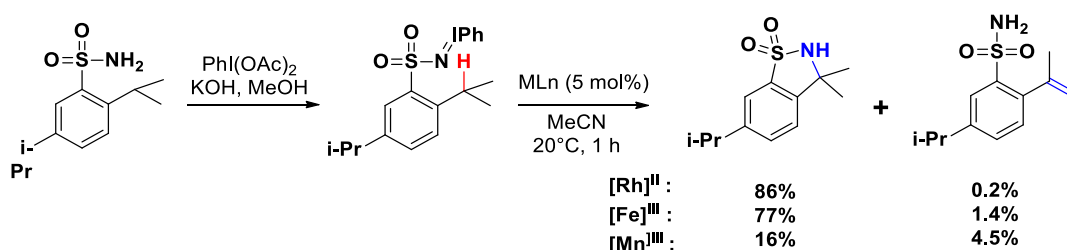


Schéma 134 : Amination intramoléculaire de liaisons C - H benzyliques

L'équipe de Du Bois a ensuite développé une méthode d'amination intramoléculaire en présence de Rh₂(OAc)₄ présentant une bonne chimiosélectivité, à partir de carbamate,⁸⁸ conduisant à des oxazolidinones *via* une insertion sur la liaison C(sp³)-H benzylique (**Schéma 135**), ou encore à partir de sulfamates¹⁹³ permettant l'obtention de cycles à 6 chaînons (**Schéma 136**).

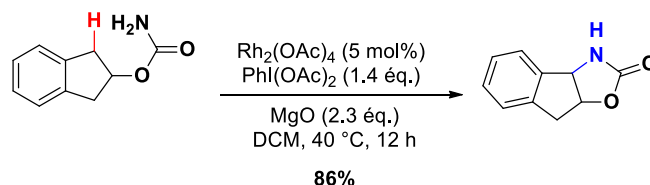


Schéma 135 : Synthèse d'oxazolidinones à partir de carbamates

¹⁹¹ Y. Park, Y. Kim, S. Chang, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 9247–9301

¹⁹² R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 6728–6729

¹⁹³ C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6935–6936

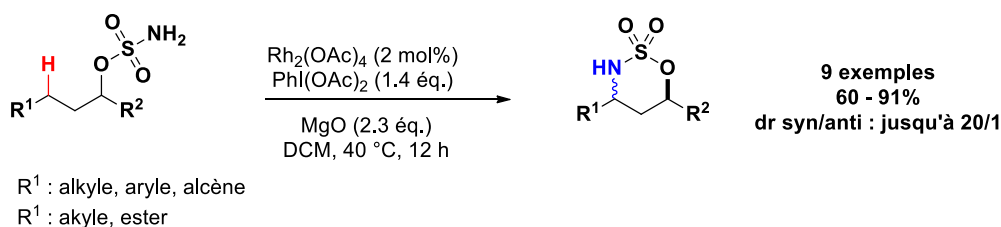


Schéma 136 : Amination intramoléculaire par des sulfamates

Par la suite, le développement d'un nouveau catalyseur par Du Bois, le bis[rhodium($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraméthyl-1,3-benzènedipropionic acid)] ou $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (**Figure 22**), a permis d'accroître l'efficacité des réactions de CH amination.¹⁰⁹ Cette réaction a également pu être appliquée, suivant un processus intramoléculaire, aux guanidines et aux urées. Ce catalyseur, composé de deux ligands bidentates dérivant de l'acide méta-dipropionique, s'avère très efficace et très stable, et permet de diminuer la charge catalytique entre 0.15 et 1 mol%. Ce catalyseur est également beaucoup moins sensible en présence d'un oxydant (*e.g.* $\text{PhI}(\text{OAc})_2$), et ne subit pas d'échange de ligands.

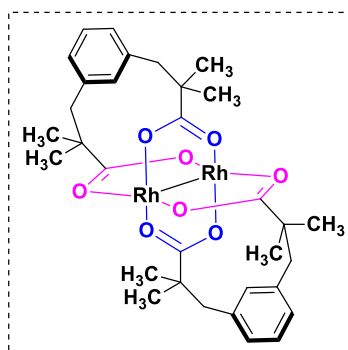


Figure 22 : Catalyseur $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ développé par l'équipe de Du Bois

Ces travaux pionniers ont impulsé le développement de nombreuses méthodes d'amination, et notamment, en 2012, l'équipe de Schomaker¹⁹⁴ a décrit une réaction d'amination intramoléculaire de liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ de carbamates homopropargyliques (**Schéma 137**), en utilisant les conditions de Du Bois, et permettant d'obtenir des dérivés d'oxazolidinone avec de bons rendements.

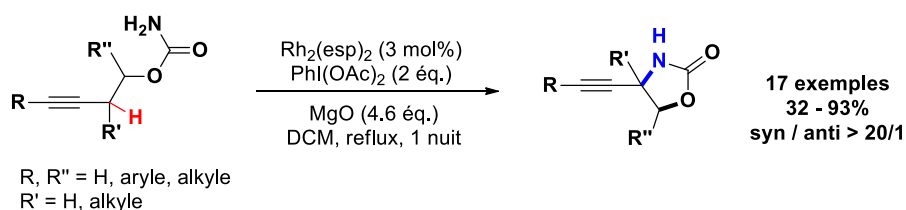


Schéma 137 : Amination intramoléculaire de liaisons C-H de carbamates homopropargyliques

¹⁹⁴ R. D. Grigg, J. W. Rigoli, S. D. Pearce, J. M. Schomaker, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 280–283

Fort de ces résultats, l'équipe de Berry¹⁹⁵ a développé une nouvelle espèce catalytique où les fonctions carboxyliques sont remplacées par des carboxamides (**Figure 23**) ; l'effet donneur des atomes d'azote permettant de stabiliser plus efficacement les complexes de métaux à haute valence.^{196,197}

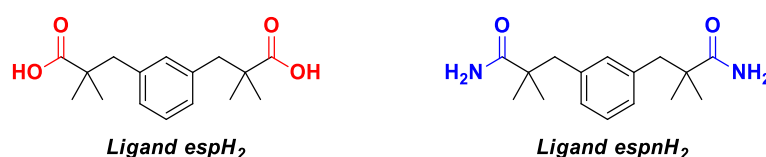


Figure 23 : Ligands carboxylate et carboxamide

La charge catalytique peut ainsi être diminuée à 0.05 mol% pour la réaction d'amination intramoléculaire d'une liaison C(sp³)-H benzylique (**Schéma 138**). Cela est également mis en avant par un TON (*Turn Over Number*) presque trois fois supérieur à celui du Rh₂(esp)₂ (**Tableau 13**) ; le TON étant le rapport du nombre de moles de substrat sur celui du catalyseur utilisé.

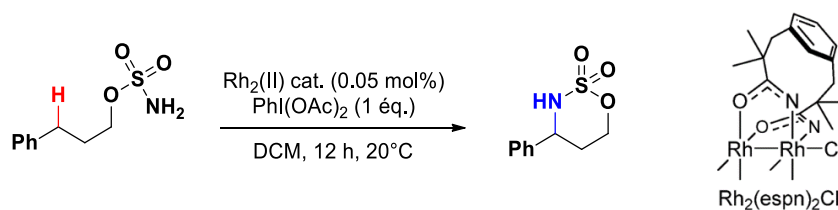


Schéma 138 : Amination de sulfamate avec du Rh₂(espn)₂Cl

Catalyseur	TON	Rendement
Rh ₂ (esp) ₂	490	25%
Rh ₂ (espn) ₂ Cl	1450	72%

Tableau 13 : Variation du TON selon le catalyseur utilisé

Plus récemment, les équipes de White^{198,199} et de Che²⁰⁰ ont judicieusement contribué au développement de nouvelles conditions opératoires impliquant des métaux abondants, moins coûteux et peu toxiques tels que le fer ou le manganèse. Ces méthodes présentent une excellente réactivité et chimiosélectivité en présence d'oléfinés sur la molécule : une compétition entre l'aziridination par addition du nitrène sur la double liaison carbone - carbone et l'insertion de ce nitrène sur la liaison

¹⁹⁵ K. P. Kornecki, J. F. Berry, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 12097–12099

¹⁹⁶ M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 704–724

¹⁹⁷ M. P. Doyle, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 9253–9260

¹⁹⁸ S. M. Paradine, J. R. Griffin, J. Zhao, A. L. Petronico, S. M. Miller, M. Christina White, *Nat. Chem.*, **2015**, 7, 987–994

¹⁹⁹ S. M. Paradine, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 2036–2039

²⁰⁰ Y. Liu, C.-M. Che, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 10494–10501

C(sp³)-H allylique. L'amination a lieu avec une haute sélectivité en faveur de l'insertion du nitrène sur la liaison C(sp³)-H (**Schéma 139**).

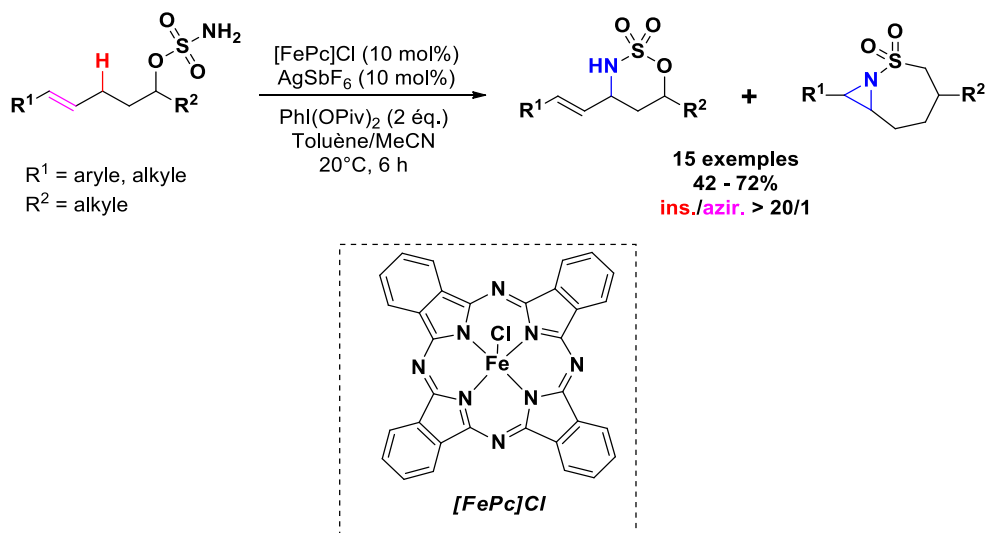


Schéma 139 : Amination intramoléculaire allylique d'oléfines

Par ailleurs, le catalyseur au fer décrit ci – contre permet une très bonne sélectivité en faveur des réactions d'amination des liaisons C(sp³)-H allyliques sur des polyoléfines (**Schéma 140**). Cette sélectivité est dépendante de l'environnement stérique et électronique. En effet, la présence de groupements encombrements défavorise l'insertion sur la liaison C(sp³)-H. De même, la présence d'un groupement électroattracteur défavorise cette insertion en désactivant la liaison C(sp³)-H.

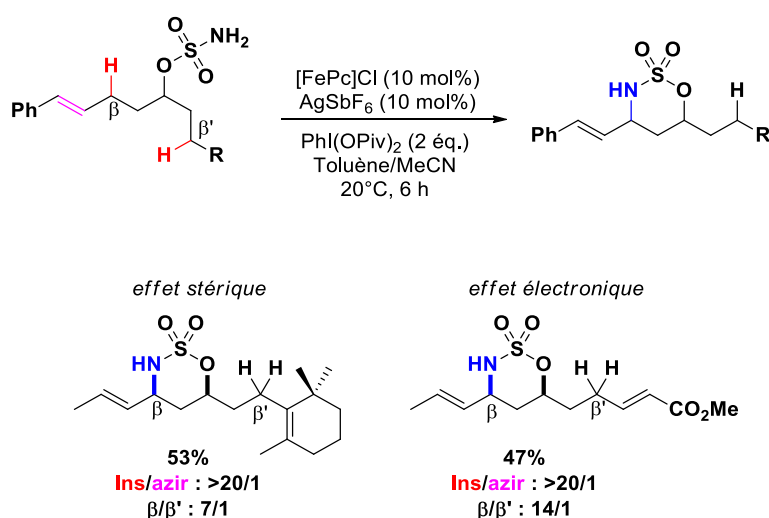


Schéma 140 : Amination intramoléculaire allylique chimiosélective de polyoléfines

En outre, un processus catalysé au manganèse permet l'amination sélective des liaisons C(sp³) – H aliphatiques, propargyliques ou encore allyliques avec de bons rendements (**Schéma 141**), et ce malgré la présence d'oléfines ou d'alcynes sur les substrats.

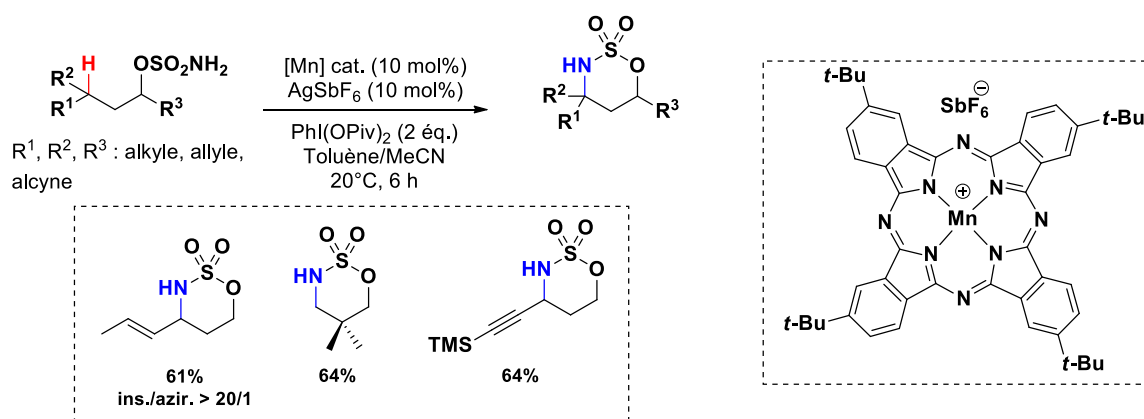


Schéma 141 : Amination intramoléculaire de différentes liaisons C - H

Ces différentes réactions d'amination utilisant un catalyseur de porphyrine de fer ou de manganèse sont décrites de la manière suivante : Après formation du métallanitrène, et clivage de la liaison $C(sp^3) - H$, la liaison $C - N$ est rapidement formée suivant un processus radicalaire (**Schéma 142**).

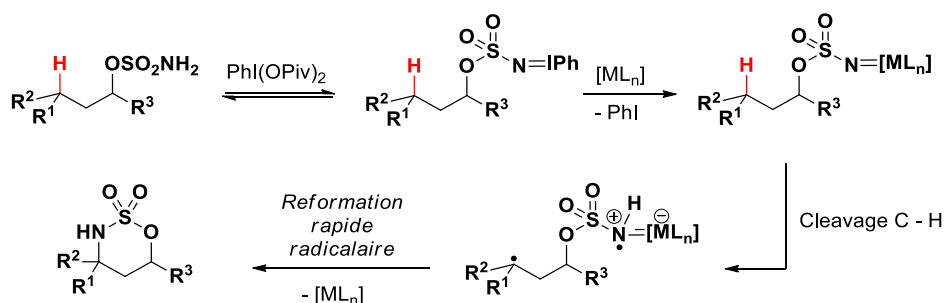


Schéma 142 : Mécanisme d'amination intramoléculaire¹⁹⁸

D'autres méthodes d'amination décrites par l'équipe de Driver sur des liaisons $C(sp^2) - H$ ont été développées à partir d'azotures en présence de rhodium^{201,202} ou d'iridium²⁰³ pour conduire à des indoles, ou même à des indolines en réagissant sur une liaison $C(sp^3) - H$ aliphatique (**Schéma 143**).

²⁰¹ B. J. Stokes, H. Dong, B. E. Leslie, A. L. Pumphrey, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7500–7501

²⁰² M. Shen, B. E. Leslie, T. G. Driver, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 5056–5059

²⁰³ K. Sun, R. Sachwani, K. J. Richert, T. G. Driver, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 3598–3601

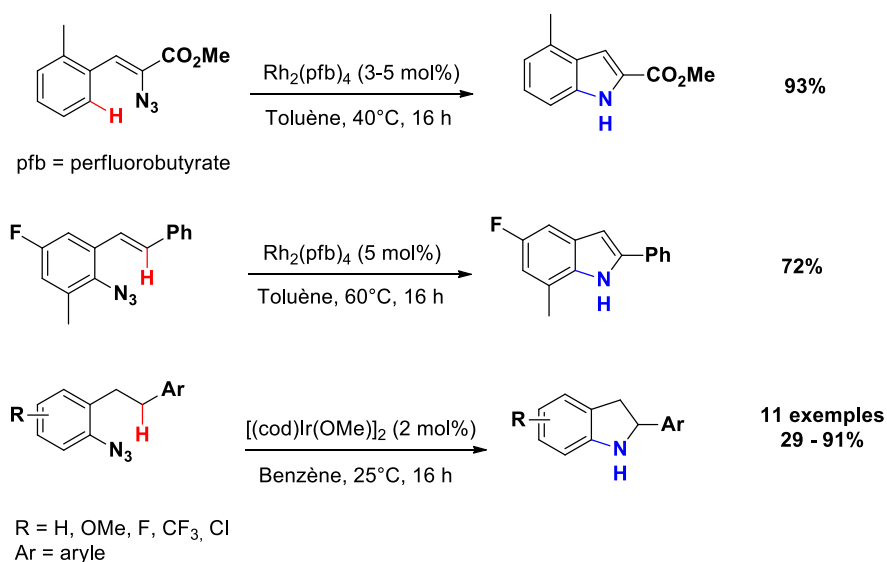


Schéma 143 : Amination intramoléculaire de liaisons C(sp²)-H et C(sp³)-H à partir d'azotures

L'insertion du nitrène sur la liaison C(sp²)-H se fait en passant par un intermédiaire à trois centres, ou par un intermédiaire cationique (**Schéma 144**).

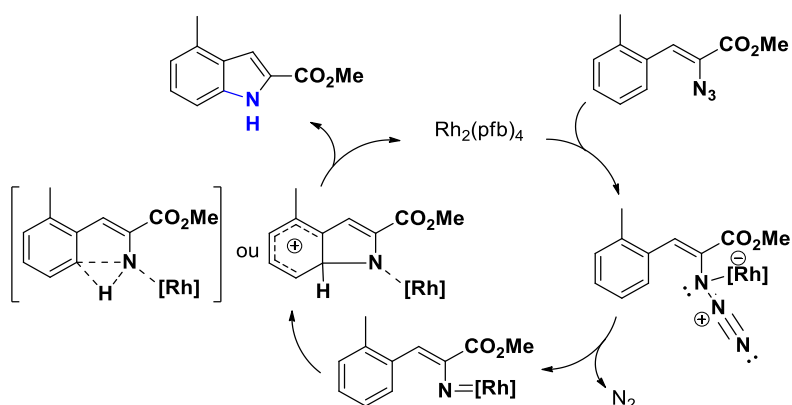


Schéma 144 : Mécanisme d'amination intramoléculaire d'une liaison C(sp²)-H

Dans le cas de l'amination de la liaison C(sp³)-H catalysée à l'iridium, les auteurs suggèrent soit la présence d'un intermédiaire à trois centres, soit d'un intermédiaire radicalaire généré par abstraction de l'hydrogène (**Schéma 145**).

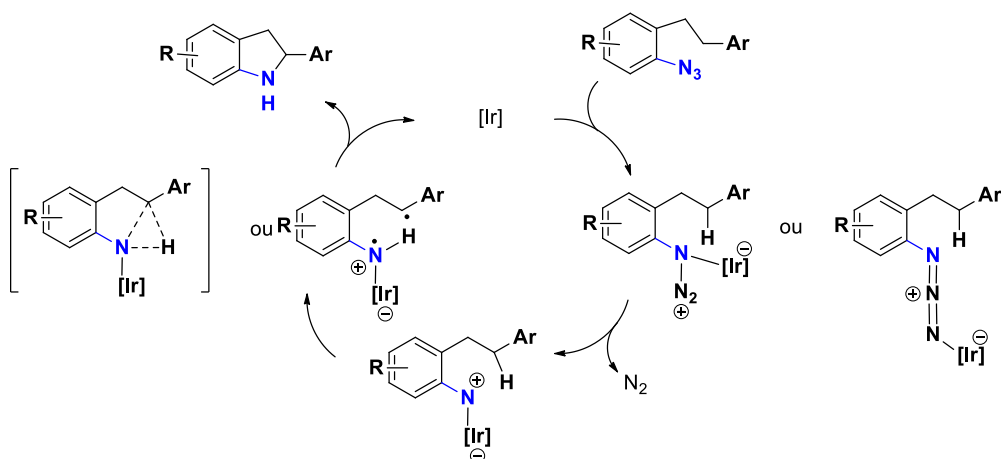


Schéma 145 : Mécanisme d'amination intramoléculaire d'une liaison C(sp³)-H benzylique

D'autres équipes ont également travaillé sur la synthèse d'hétérocycles à partir d'azotures. Entre autres, le groupe de Lin et Jia²⁰⁴ a développé une méthode pour l'obtention de pyrroles substitués en présence de chlorure de ruthénium, RuCl₃, alors que le groupe de Bolm²⁰⁵ a décrit en présence de triflate de fer (II), la synthèse d'indoles α -carbonylés avec d'excellents rendements (**Schéma 146**). Les mécanismes se basent sur les mêmes propositions que précédemment, à savoir un intermédiaire à trois centres, ou un intermédiaire radicalaire et cationique.

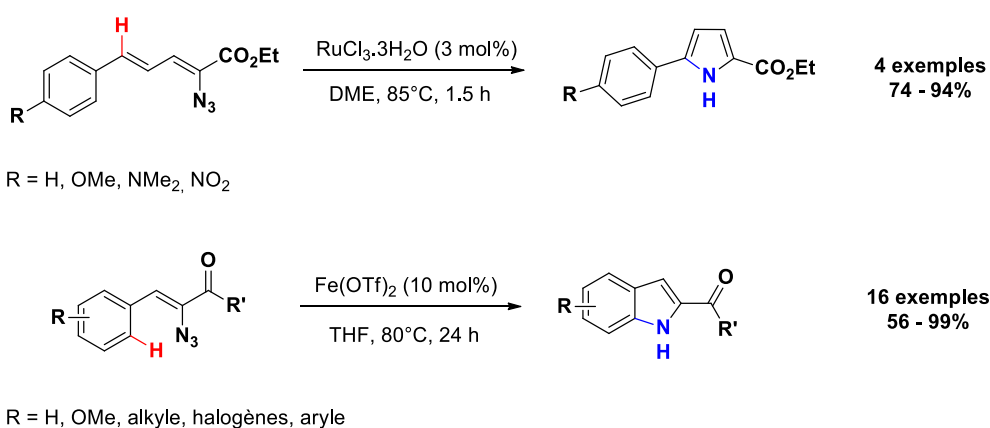


Schéma 146 : Synthèse de pyrroles et d'indoles par amination intramoléculaire à partir d'azotures

Il est intéressant de noter que la réaction d'amination intramoléculaire de liaisons C - H peut être appliquée en synthèse totale sur des molécules complexes, présentant différentes positions réactionnelles.

²⁰⁴ W. G. Shou, J. Li, T. Guo, Z. Lin, G. Jia, *Organometallics*, **2009**, 28, 6847–6854

²⁰⁵ J. Bonnamour, C. Bolm, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2012–2014

L'équipe de Dauban²⁰⁶ a décrit une méthode d'amination de liaison C(sp³)-H suivant un processus intramoléculaire (**Schéma 147**) permettant d'obtenir la structure d'un analogue de la pactamycine, un antibiotique.

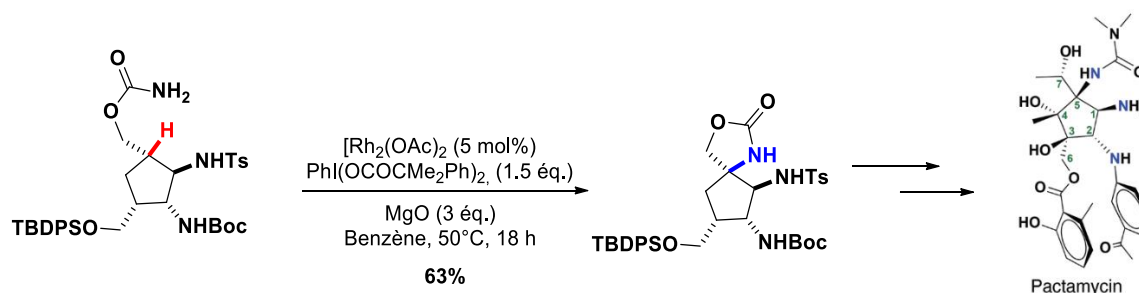


Schéma 147 : Amination intramoléculaire de carbamate dans la synthèse d'un analogue de la pactamycine

De nombreuses équipes ont également travaillé sur des méthodes d'amination stéréosélectives de liaisons C(sp³)-H.²⁰⁷ Ainsi, Wang²⁰⁸ et son équipe réalisent des réactions d'amination intramoléculaires et stéréosélectives de liaisons C(sp³)-H allyliques à partir de carbamates (**Schéma 148**), en formant uniquement le composé *cis* avec de très bons rendements. Une totale chimiosélectivité sur la liaison C(sp³)-H allylique est obtenue, et aucune réactivité n'est observée sur la liaison C(sp³)-H en α de l'oxygène cyclique, celle-ci étant encombrée, et désactivée par la présence de l'oxygène.

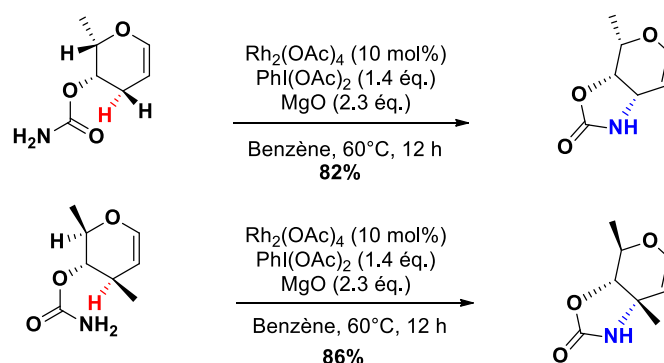


Schéma 148 : Amination intramoléculaire chimiosélective de carbamates

En outre, l'équipe de Du Bois²⁰⁹ a développé une méthode de C-H amination diastéréosélective à partir d'un sulfamate d'ester chiral et d'un catalyseur au rhodium (II), conduisant aux diastéréoisomères *cis* ou *trans* avec de bons excès diastéréoisomériques (**Schéma 149**).

²⁰⁶ R. Rodrigues, Y. Lazib, J. Maury, L. Neuville, D. Leboeuf, P. Dauban, B. Darses, *Org. Chem. Front.*, **2018**, 5, 948–953

²⁰⁷ F. Collet, C. Lescot, P. Dauban, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 1926

²⁰⁸ K. A. Parker, W. Chang, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1785–1788

²⁰⁹ P. M. Wehn, J. Lee, J. Du Bois, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4823–4826

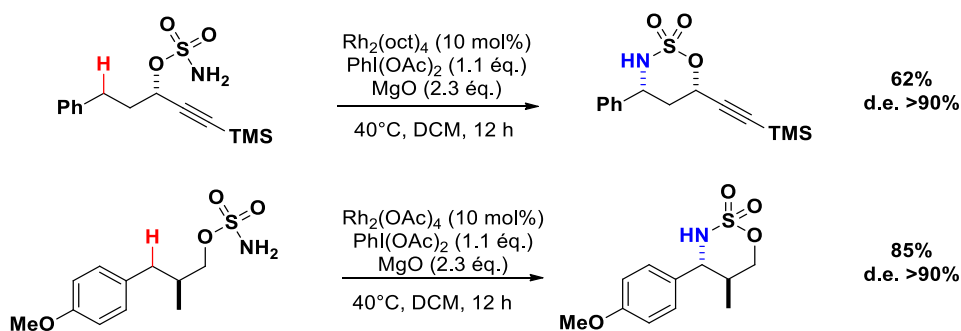


Schéma 149 : Amination intramoléculaire diastéréosélective de sulfamate d'ester chiraux

Ces résultats sont expliqués par un arrangement en forme chaise du sulfamate où tous les substituants sont en position équatoriale pour minimiser les interactions gauches (**Schéma 150**).

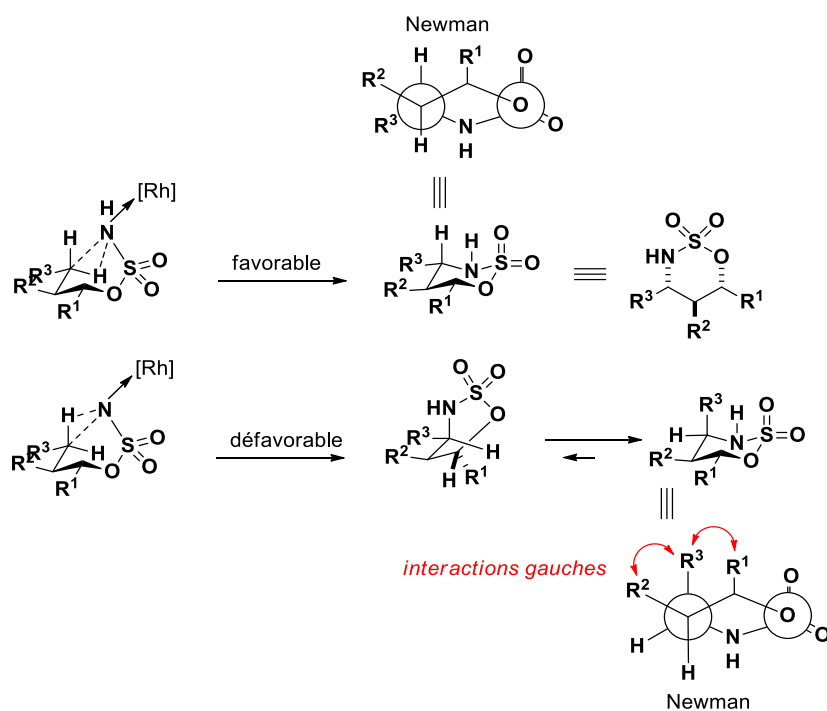


Schéma 150 : Formation préférentielle du diastéréoisomère *cis*

Du Bois a également réalisé la préparation de composés 1,3-diaminés à partir du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ par cyclisation de *N*-Boc-alkylsulfamides (**Schéma 151**).²¹⁰

²¹⁰ T. Kurokawa, M. Kim, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, **2009**, 48, 2777–2779

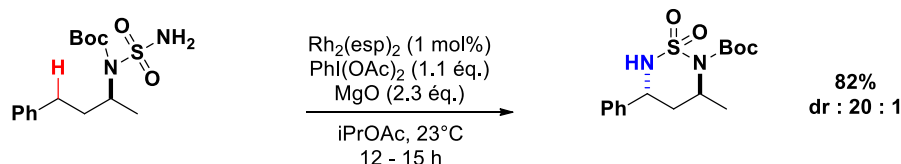


Schéma 151 : Synthèse de composés 1,3-diaminés à partir de *N*-Boc-alkylsulfamides

Indépendamment, les équipes de Davies²¹¹ et Du Bois¹⁸⁰ ont montré que l'amination intramoléculaire asymétrique est efficace avec des catalyseurs au rhodium chiraux dérivant d'adamantyl-glycine et de 2-piperidonate, conduisant à des excès énantiomériques de 80 à 90% (**Schéma 152**).

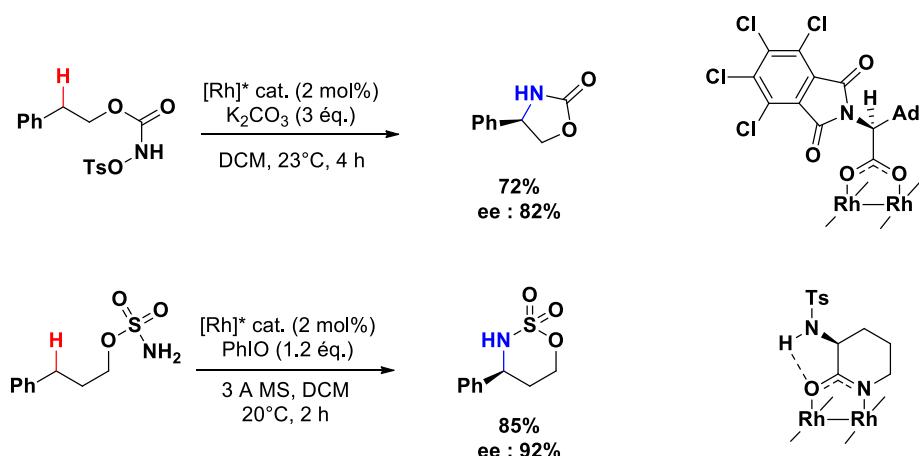


Schéma 152 : Amination asymétrique à partir d'un catalyseur au rhodium (II) chiral

L'encombrement généré par l'adamantane d'une part, ainsi que les liaisons hydrogènes possibles avec le sulfamate d'autre part, permettent d'orienter l'amination et d'obtenir bons excès énantiomériques.

En 2008, l'équipe de Blakey²¹² développe une méthode d'amination énantiosélective de liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ en position benzylique de noyaux aromatiques ou allylique d'alcènes (**Schéma 153**), en utilisant un catalyseur au ruthénium (II)-pybox permettant d'obtenir des excès énantiomériques atteignant les 92% avec de bons rendements. L'énantiosélectivité observée s'explique par des effets stériques entre le ligand du catalyseur et le groupement R (par exemple un phényle) du substrat.

²¹¹ R. P. Reddy, H. M. L. Davies, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5013–5016

²¹² E. Milczek, N. Boudet, S. Blakey, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 6825–6828

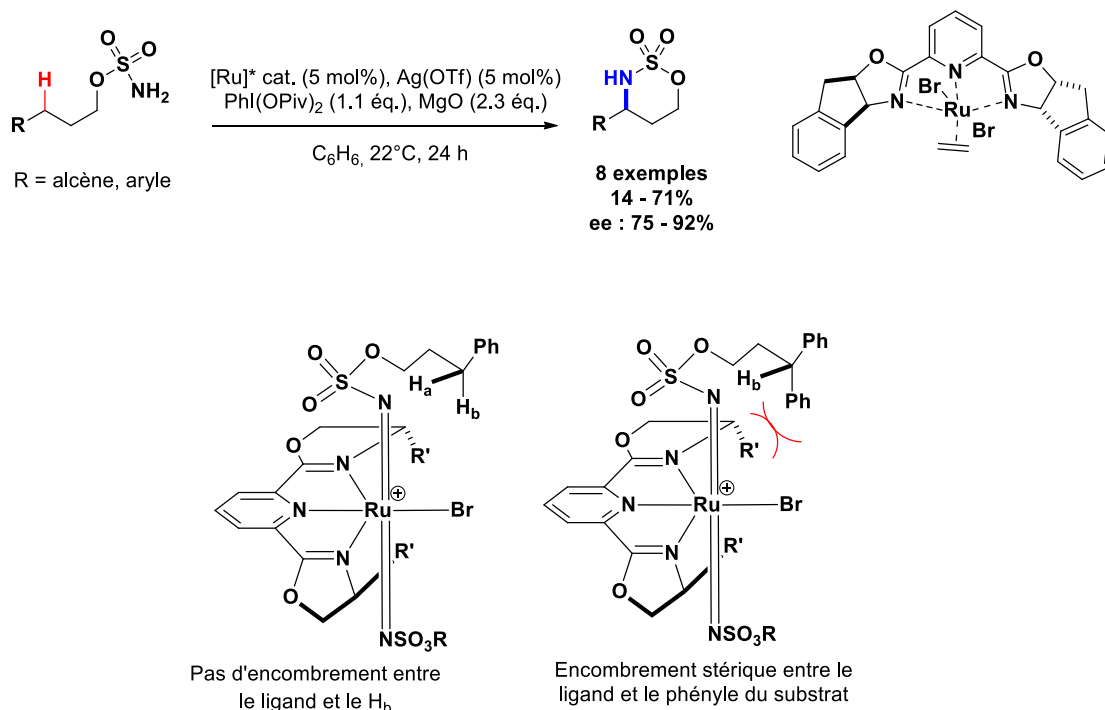


Schéma 153 : Aminations allylique et benzylique en présence de ruthénium

De manière concomitante, Du Bois et son groupe¹⁸³ ont développé un nouveau catalyseur chiral plus robuste, le $\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$, permettant d'atteindre d'excellents excès énantiomériques allant jusqu'à 99% pour l'amination de liaisons C – H en position benzylique de substrats hétéroaromatiques, et un peu moindre, autour de 84 à 92% en position allylique d'alcènes et de dérivés de styrènes (**Schéma 154**). Dans le cas de dérivés du styrène, un meilleur excès est observé pour les oléfines *cis* (ee ~80%) par rapport aux oléfines *trans* ou terminales (ee ~50%). La présence de ligands carboxamides permet d'augmenter l'encombrement stérique, ce qui influe favorablement sur la stéréosélectivité de la réaction.

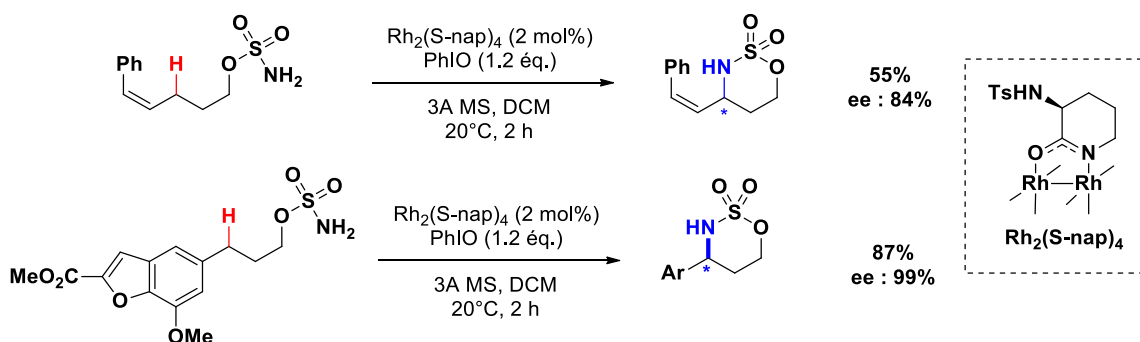


Schéma 154 : Aminations allylique et benzylique énantiosélective en présence de $\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$

L'utilisation de ce catalyseur au rhodium chiral a finalement été valorisée par l'équipe de Lee²¹³ en 2010 *via* la synthèse de la (S)-dapoxetine, un antidépresseur (**Schéma 155**). La réaction d'amination de la liaison C(sp³)-H benzylique est ainsi réalisée avec un rendement de 85% et un très bon excès énantiomérique de 92%.

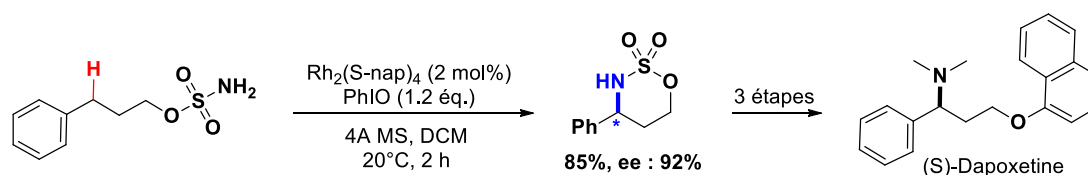


Schéma 155 : Application à la synthèse de la (S)-Dapoxetine

Ainsi le choix du catalyseur au rhodium et des conditions opératoires offre la possibilité de réaliser des réactions d'amination intramoléculaire de liaisons C(sp²)-H ou C(sp³)-H sur des positions activées de type allylique, benzylique ou même aliphatique. De bons excès énantiomériques sont ainsi obtenus, permettant d'appliquer la méthodologie à la synthèse multi-étapes de molécules complexes.

En revanche, l'aspect intermoléculaire de la réaction d'amination de liaisons C - H constitue un challenge important notamment concernant les aspects de chimio-, régio- et stéréosélectivité. Dans ce cadre, différentes équipes ont travaillé sur la mise au point de méthodes d'amination intermoléculaire de liaisons C(sp³)-H, dont une revue non exhaustive est répertoriée ci – après.

2. Selon un processus intermoléculaire

Les premiers résultats significatifs dans l'étude de l'amination intermoléculaire de liaisons C(sp³)-H sont décrits par Che, proposant l'amination de liaisons C(sp³) – H benzyliques, allyliques ou aliphatiques catalysée par des complexes de porphyrine de ruthénium et de manganèse (**Schéma 156**).⁸⁷ C'est également lors de ce travail que Che démontre la possibilité de générer *in situ* l'iminoiodane ; fait très intéressant pour les réactions intermoléculaires de transfert de nitrènes.

Cependant des problèmes de chimiosélectivité sont observés avec la formation de l'intermédiaire aziridine, dans le cas où une double liaison carbone – carbone est également présente sur la molécule.

²¹³ S. Kang, H.-K. Lee, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 237–240

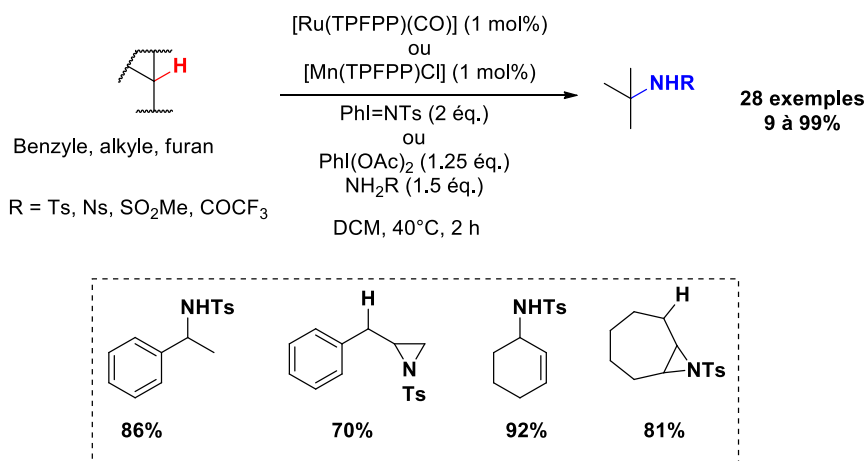


Schéma 156 : Premiers résultats pour l'amination intermoléculaire en présence de porphyrines

Il est donc nécessaire d'avoir des conditions opératoires permettant une amination intermoléculaire efficace, et totalement chimiosélective.

Dans un premier temps, l'emploi d'une catalyse à l'argent (I)²¹⁴ permet d'amincer une variété d'hydrocarbures (**Schéma 157**), mais selon les modèles étudiés des produits secondaires peuvent se former, dû à la réactivité compétitive entre deux positions. En effet, dans le modèle dissymétrique du 1-méthyl-tétrahydronaphtalène, l'amination se produit préférentiellement sur la liaison C(sp³) – H benzylique porteuse du méthyle, cette position étant activée par l'effet inductif donneur du méthyle. L'amination minoritaire de la position benzylique non substituée est également observée.

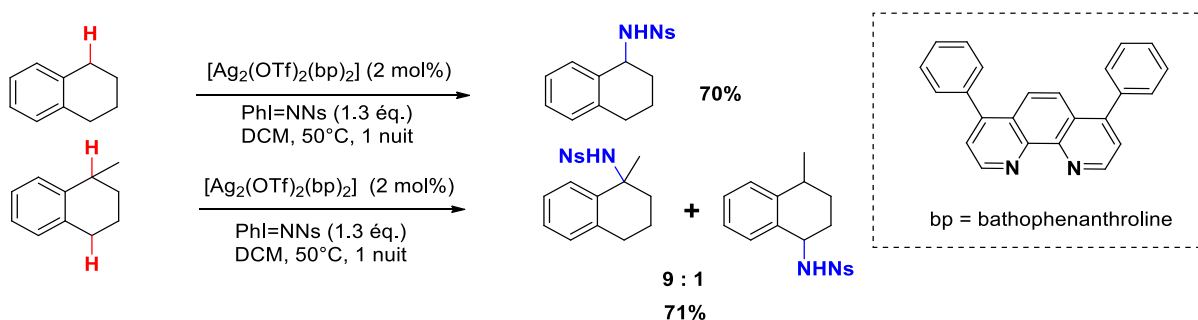


Schéma 157 : Amination intermoléculaire catalysée à l'argent

Des complexes au cuivre²¹⁵ ou encore au fer²¹⁶ catalysant l'amination de liaisons C(sp³) – H benzyliques ont été développés respectivement par les équipes de Nicholas et Betley (**Schéma 158**) à partir de chloramine-T ou d'azotures d'adamantane. De cette manière des produits aminés sont obtenus avec de bons rendements et une bonne chimiosélectivité. Dans le cas de la catalyse au fer

²¹⁴ Z. Li, D. A. Capretto, R. Rahaman, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 5184–5186

²¹⁵ R. Bhuyan, K. M. Nicholas, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3957–3959

²¹⁶ E. R. King, E. T. Hennessy, T. A. Betley, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 4917–4923

proposée par l'équipe de Betley, la formation d'un intermédiaire radicalaire par transfert d'hydrogène est suggérée, suivie d'une recombinaison radicalaire pour former le produit d'amination.

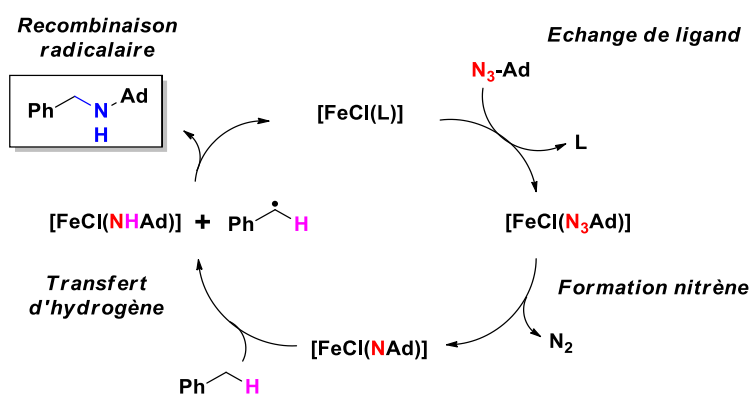
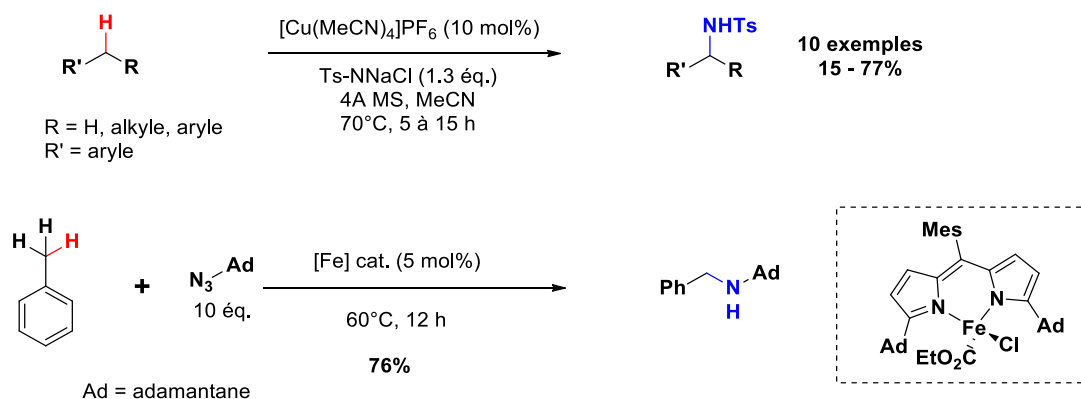


Schéma 158 : Amination benzylique à partir de chloramine T ou d'azotures

Une autre méthode au cuivre, décrite par le groupe de Perez²¹⁷ montre qu'il est possible avec un même catalyseur d'aminer des liaisons C(sp³)-H en position benzylique, aliphatique ou même des liaisons C(sp²)-H aromatiques (**Schéma 159**). Un complexe de cuivre en présence d'iminoiodane permet d'aminer ces différentes positions avec de bons rendements.

²¹⁷ M. R. Frutos, S. Trofimenko, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 11784–11791

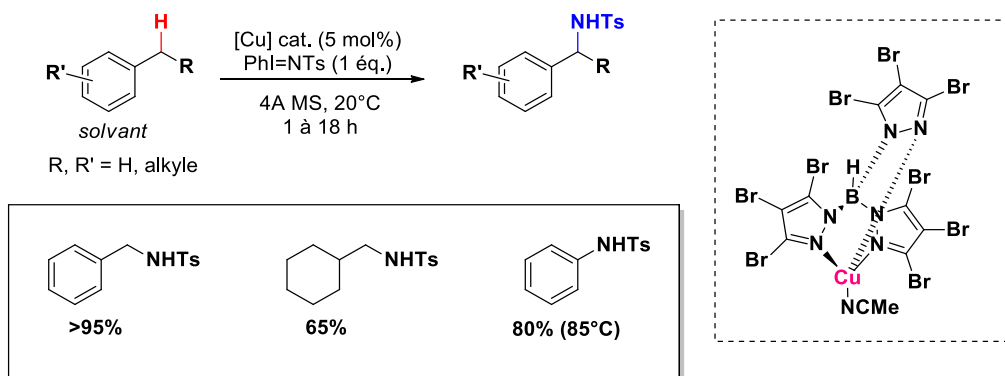


Schéma 159 : Amination intermoléculaire de différentes liaisons en présence de cuivre

Outre ces métaux peu coûteux (Fe, Cu), des protocoles ont également été mis au point à partir de catalyseurs au rhodium entre autres. Notamment, l'équipe de Du Bois¹⁸⁰ a utilisé le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ et le sulfamate NH_2Tces pour aminer les positions benzyliques de différents composés aromatiques tels que des tétrahydronaphtalènes substitués (**Schéma 160**). La régiosélectivité dépend des effets stériques et électroniques : l'amination est favorisée sur les positions peu encombrées et riches en électrons.

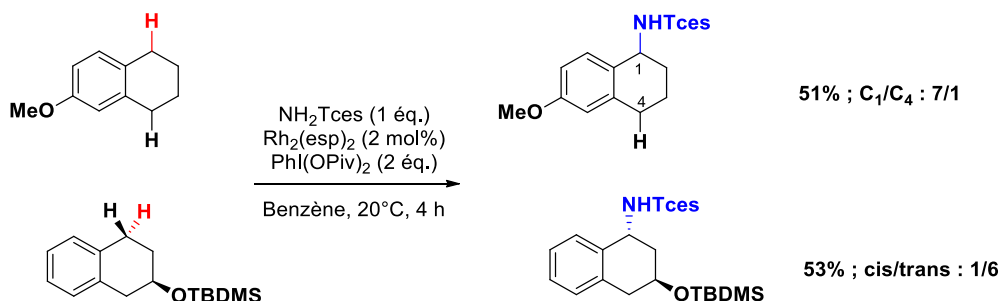


Schéma 160 : Aminations benzyliques en présence de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$

Le ruthénium (VI) est également utilisé, notamment par l'équipe de Gallo,²¹⁸ en présence d'un azoture d'aryle pour aminer les liaisons $\text{C}(\text{sp}^3) - \text{H}$ en position allylique de substrats de type cyclohexène ou alcène, ou en position benzylique de substrats dérivés du benzène (**Schéma 161**). L'hydrocarbure est utilisé parfaitement sec et en excès, une conversion totale est alors observée en moins d'une heure avec de très bons rendements.

²¹⁸ S. Fantauzzi, E. Gallo, A. Caselli, F. Ragaini, N. Casati, P. Macchi, S. Cenini, *Chem. Commun.*, **2009**, 3952–3954

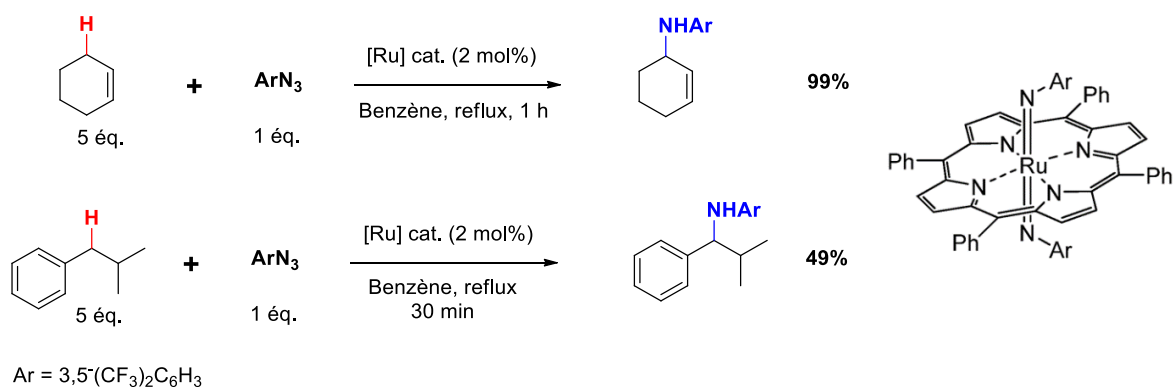


Schéma 161 : Amination allylique et benzylique catalysée au ruthénium

Plus récemment, Du Bois a décrit une méthode d'amination de liaisons C(sp³) – H de carbones tertiaires²¹⁹ en utilisant des conditions préalablement mises au point par son équipe. Ces conditions, décrites ci – contre, présentent une excellente sélectivité malgré la présence d'autres carbones tertiaires sur les substrats (**Schéma 162**). Les éléments stériques et électroniques présents sur les molécules sont exploités pour influencer la sélectivité de l'amination de liaisons C(sp³) – H entre plusieurs carbones tertiaires. En effet, l'insertion du nitrène se fera principalement sur des liaisons C(sp³)-H peu encombrées et riches en électrons (donc proches de groupements électrodonneurs). De même, le choix de la source d'azote peut également influencer cette sélectivité : les effets stériques entre le substrat et cette source d'azote gouvernent la sélectivité de la réaction d'amination de liaisons C(sp³) – H.

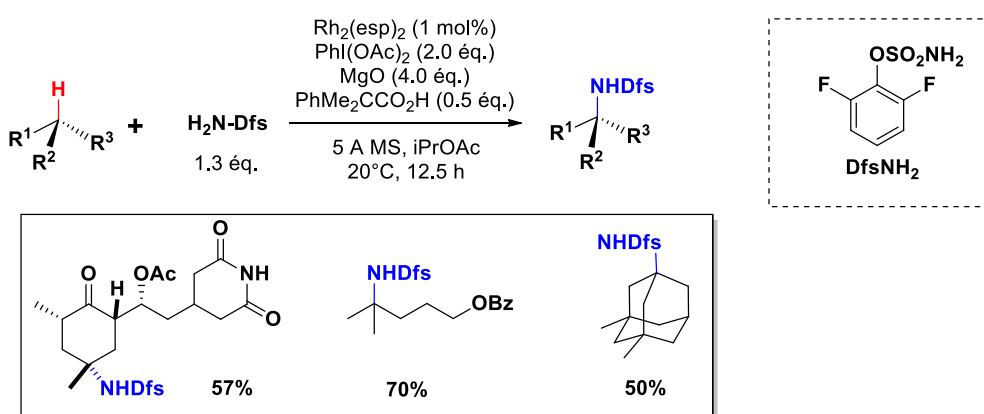


Schéma 162 : Amination chimiosélective de liaisons C(sp³)-H

Néanmoins, il est difficile de prédire la sélectivité de l'oxydation d'une liaison C(sp³) – H par transfert d'un hétéroatome, lorsque plusieurs d'entre elles sont présentes sur la molécule. En effet,

²¹⁹ J. L. Roizen, D. N. Zalatan, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 11343–11346

les différences d'énergie des états de transition de ces liaisons $C(sp^3) - H$ sont très faibles ; il est donc compliqué de les discriminer les unes des autres.

Pour mieux comprendre cette sélectivité, l'équipe de Du Bois²²⁰ a étudié les facteurs gouvernant la sélectivité de la réaction d'amination de liaisons $C(sp^3) - H$ de l'isoamylbenzène entre la position benzylique et celle d'un carbone tertiaire. Pour ce faire, différents paramètres du sulfamate ont été évalués : la longueur de la chaîne, les effets stériques et les effets électroniques. Ce modèle a permis le développement d'un sulfamate d'ester, favorisant la sélectivité benzylique par rapport à la position tertiaire (9 : 1) (**Schéma 163**).

- Ainsi, plus l'encombrement stérique du sulfamate est important, plus la sélectivité diminue. Un ratio 1 : 1 est obtenu si le substituant est un noyau aromatique substitué par un *tert*-butyle, alors qu'il est de 4 : 1 (benzylique/tertiaire) s'il s'agit d'un CH_2-tBu .
- L'augmentation de la longueur de la chaîne permet également une amélioration de la sélectivité ; néanmoins une chaîne très longue implique un encombrement stérique et entraîne une diminution du ratio $C_{benzylique}/C_{tertiaire}$.
- Enfin, l'influence électronique par chloration du sulfamate a été étudiée. Ainsi il semble que la substitution par des atomes de chlore ait un effet prononcé sur la sélectivité en faveur de la position benzylique. En combinant cela avec l'augmentation de la longueur de la chaîne, un très bon ratio $C_{benzylique}/C_{tertiaire}$ de 9 : 1 est obtenu. A noter également, qu'une chaîne linéaire est plus favorable ; si celle – ci est ramifiée, le ratio chute alors jusqu'à 2.8 : 1 malgré la présence de chlore.

²²⁰ E. N. Bess, R. J. DeLuca, D. J. Tindall, M. S. Oderinde, J. L. Roizen, J. Du Bois, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 5783–5789

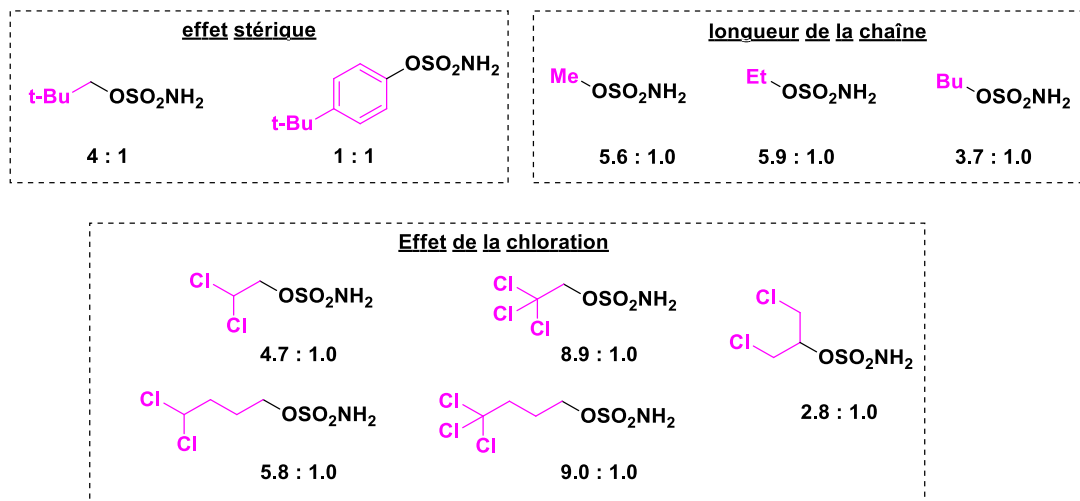
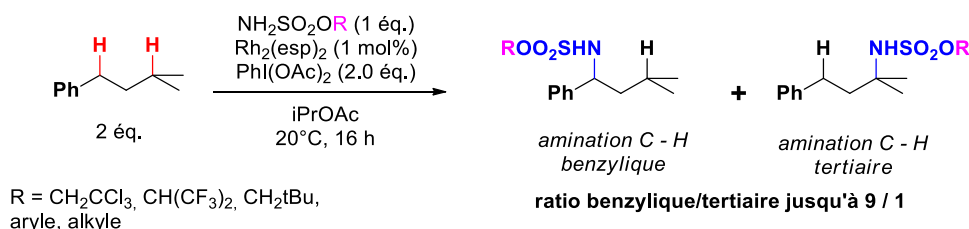


Schéma 163 : Etude de la sélectivité de l'amination

Outre ces études variées, et tout comme en amination intramoléculaire de liaisons C - H, il est très intéressant et utile de développer des méthodes d'amination intermoléculaire et stéréosélective de liaisons C-H.

Dans cette optique, Müller²²¹ et son équipe décrivent une première amination intermoléculaire énantiosélective de liaisons C(sp³)-H benzyliques en présence d'acétate de rhodium (II) et d'un iminoiodane porteur d'un groupe nosyle. Bien que cette réaction se fasse avec un très faible rendement de 3%, en employant un large excès du substrat avec une rétention de configuration en passant du composé (*R*) au (*S*), celle – ci permet de démontrer qu'il est possible d'amincer stéréosélectivement la position benzylique du *sec*-butylbenzène en présence d'un catalyseur et dans les conditions adéquates. L'utilisation de catalyseurs au rhodium chiraux est également évoquée, donnant des excès énantiomériques très modérés mais cependant intéressants comme travaux pionniers (Schéma 164).

²²¹ I. Nägeli, C. Baud, G. Bernardinelli, Y. Jacquier, M. Moraon, P. Müller, *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *80*, 1087–1105

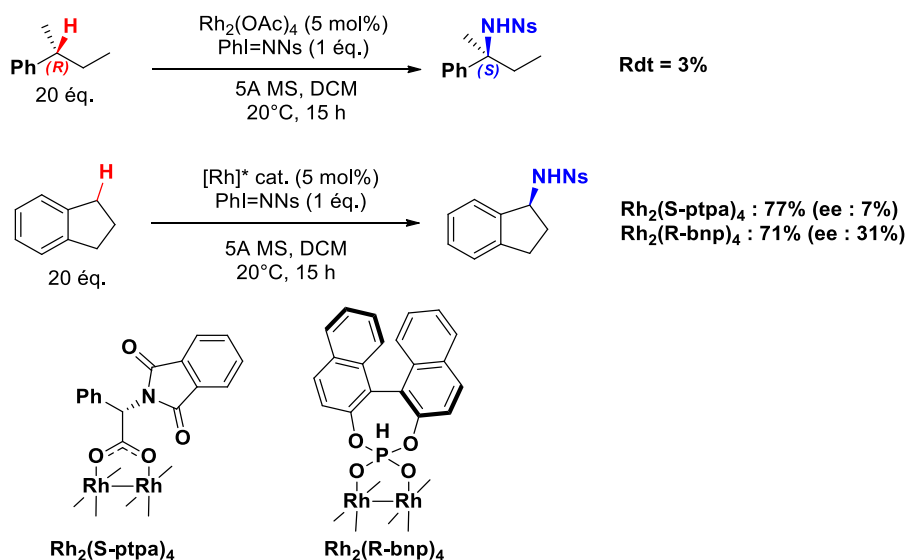


Schéma 164 : Amination intermoléculaire benzylique stéréosélective

Au vu de ces résultats encourageants, le groupe de Hashimoto, en 2002,²²² réalise une amination énantiosélective de l'indane en remplaçant les ligands du catalyseur précédent par des analogues perchlorés ou perfluorés (**Schéma 165**), augmentant ainsi l'électrophilie du complexe métallique. Cela a permis d'obtenir des excès énantiomériques de 76% à partir de l'indane.

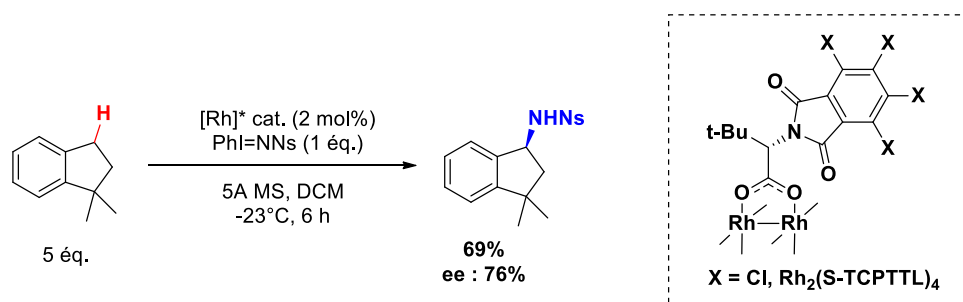


Schéma 165 : Amination benzylique de l'indane en présence de catalyseur rhodium (II) chiral

En 2006, Davies et son groupe²¹³ obtiennent de bons excès énantiomériques allant jusqu'à 78% sur des positions benzyliques de dérivés d'indanes ou de tétrahydronaphtalènes en utilisant un catalyseur chiral au rhodium (II) présentant un ligand phthalimide perchloré et un ligand adamantane (**Schéma 166**).

²²² M. Yamawaki, H. Tsutsui, S. Kitagaki, M. Anada, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 9561–9564

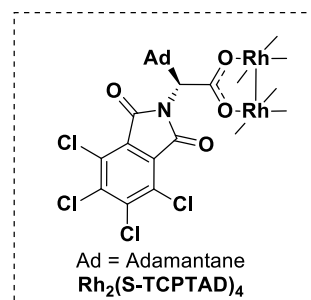
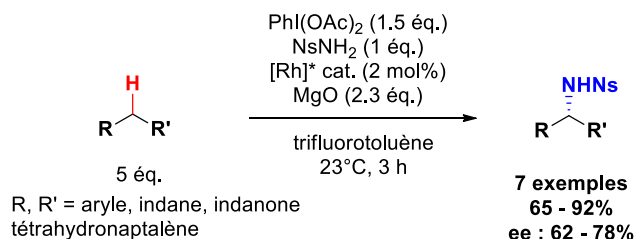


Schéma 166 : Amination stéréosélective en présence de rhodium chiral

En 2007,^{223,224} l'équipe d'Hashimoto décrit l'amination allylique d'oléfines riches en électrons tels que des énoles silylés avec l'analogue perfluoré du catalyseur précédent. Les excès énantiomériques mesurés sont excellents avec des valeurs atteignant les 95%. (**Schéma 167**).

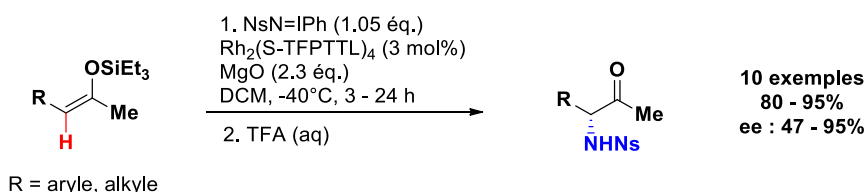
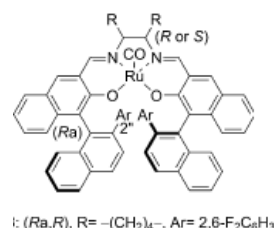
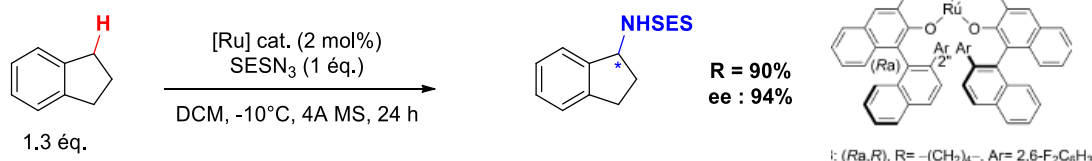


Schéma 167 : Amination allylique énantiosélective d'oléfines riches en électrons

Plus récemment en 2013, l'équipe de Katsuki²²⁵ décrit l'amination benzylique ou allylique énantiosélective d'indanes, d'hétérocycles ou encore d'alcènes à partir, cette fois, d'un complexe de ruthénium et d'une source d'azote (**Schéma 168**) et ce avec un très bon excès énantiomérique de 94%.



SESN₃ = azoture de 2-(triméthylsilyl)éthanesulfonyle

Schéma 168 : Amination énantiosélective à partir d'azotures en présence de ruthénium

A partir de ces premiers résultats, et fort des performances du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ de Du Bois, plusieurs groupes ont voulu adapter ce dernier en synthèse asymétrique et notamment en utilisant une source d'amine chirale. Ainsi, après une description d'une synthèse diastéréosélective d'aziridine

²²³ M. Tanaka, Y. Kurosaki, T. Washio, M. Anada, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8799–8802

²²⁴ M. Anada, M. Tanaka, T. Washio, M. Yamawaki, T. Abe, S. Hashimoto, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4559–4562

²²⁵ Y. Nishioka, T. Uchida, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 1739–1742

par les équipes de Dodd²²⁶ et Müller,²²⁷ une méthode d'amination diastéréosélective de liaisons C(sp³)-H^{228,229} à partir d'un (S)-sulfonimidamide et de Rh₂((S)-nttl)₄ a été développée (**Schéma 169**). Cette méthode a été appliquée aux positions benzyliques, allyliques et aliphatiques sur une variété de substrats (aromatiques, hétéro-aromatiques, alcènes, adamantanes, alcanes...). Le mécanisme est similaire à ceux décrits précédemment : tout d'abord une formation de l'iminoiodane *in situ* entre l'oxydant et le sulfonimidamide, le nitrène est alors généré *via* l'oxydation du rhodium par l'iminoiodane, enfin l'insertion de la liaison C(sp³) – H par le nitrène en passant par un état de transition à trois centres. La possibilité d'un mécanisme passant par un intermédiaire radicalaire qui se produirait très rapidement (transfert d'hydrogène, et formation de la liaison C-N) n'est toutefois pas à exclure.

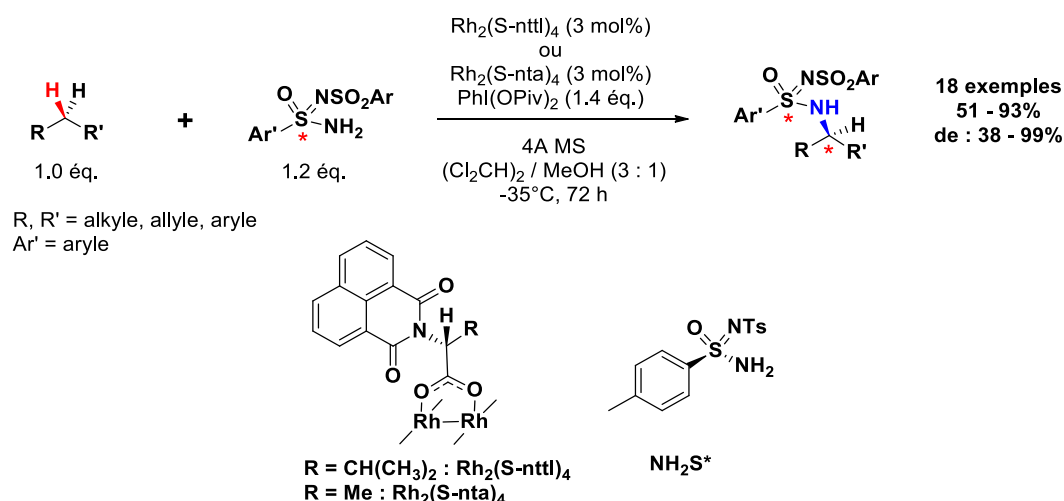


Schéma 169 : Amination diastéréosélective à partir de (S)-sulfonimidamide et de Rh₂(S-nttl)₄

En 2010, le groupe de Bach²³⁰ décrit également une méthode d'amination stéréosélective avec un premier centre asymétrique déjà présent sur le substrat aromatique, en α de la position benzylique qui sera aminée (**Schéma 170**). La méthode conduit à de très bons rapports diastéréoisomériques atteignant les 95/5 en faveur du composé *syn*.

²²⁶ P. H. Di Chenna, F. Robert-Peillard, P. Dauban, R. H. Dodd, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4503–4505

²²⁷ C. Fruit, F. Robert-Peillard, G. Bernardinelli, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, 16, 3484–3487

²²⁸ C. Liang, F. Robert-Peillard, C. Fruit, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 4641–4644

²²⁹ C. Liang, F. Collet, F. Robert-Peillard, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 343–350

²³⁰ A. Nörder, P. Herrmann, E. Herdtweck, T. Bach, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3690–3692

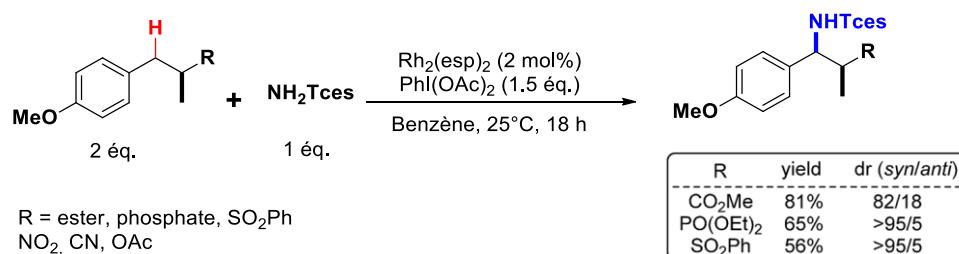


Schéma 170 : Amination stéréosélective en présence de rhodium

Puis en 2013, le groupe de Bach développe une méthode d'amination énantiosélective de 3-benzylquinolones à partir d'un complexe supramoléculaire au rhodium (II) (**Schéma 171**).²³¹

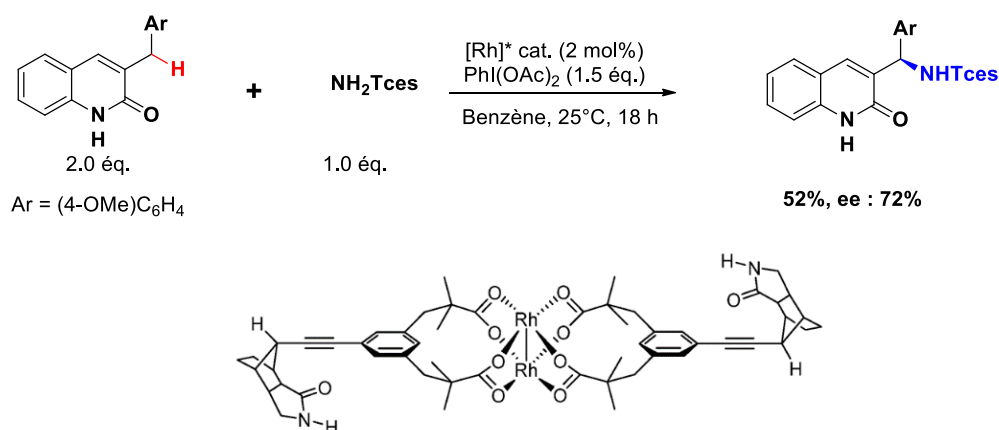


Schéma 171 : Amination énantiosélective de 3-benzoquinolones

L'énantiosélectivité est médiée par des liaisons hydrogènes entre le lactame présent sur le complexe et celui présent sur le substrat (**Figure 24**).

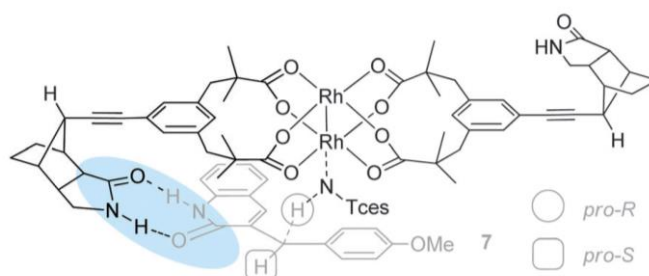


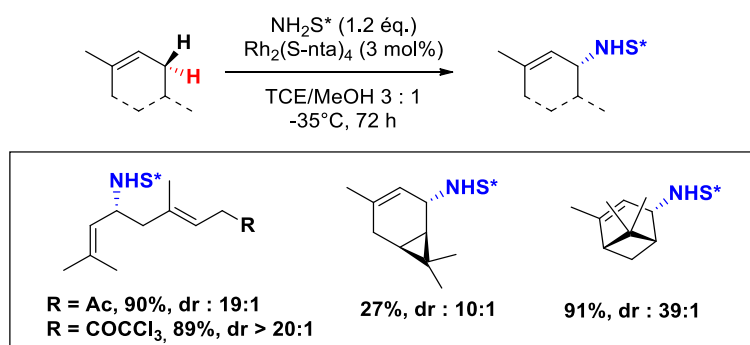
Figure 24 : Liaisons hydrogènes avec le complexe supramoléculaire induisant la sélectivité

L'ensemble de ces méthodes a pu être appliqué sur des modèles plus complexes, notamment en synthèse totale de molécules naturelles. En effet, l'équipe de Dauban a par exemple appliqué la réaction d'amination de liaisons $\text{C}(\text{sp}^3) - \text{H}$ allyliques à des terpènes,¹⁸⁸ conduisant à de bons excès

²³¹ T. Höke, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 8009–8011

diastéréoisomériques. D'autre part cette méthode d'amination a été utilisée dans le cadre d'une réaction tandem avec un couplage de Sonogashira (**Schéma 172**),²³² ce qui a permis d'obtenir des molécules aminées et alcynylées avec de bons rendements et une très haute diastéréosélectivité.

**Application aux terpènes*



**Tandem C(sp³)H amination/Couplage Sonogashira*

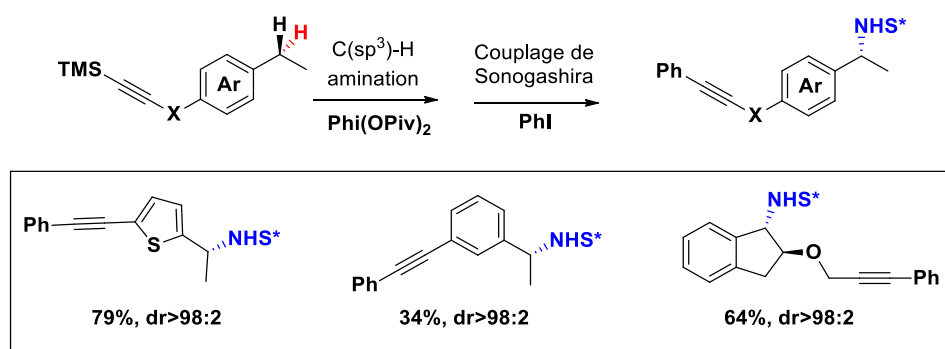


Schéma 172 : Application de l'amination C-H aux terpènes et en réaction tandem

L'amination de produits naturels ou de médicaments a également été réalisée afin d'obtenir des dérivés aminés (positions allyliques, benzyliques), et d'étudier la relation structure-activité. Les travaux réalisés par l'équipe de Romo en 2013²³³ en utilisant les conditions de Du Bois, ont entre autres permis l'amination sélective du géraniol, de la (*S,R*)-noscapine ou de l'acétate d'Eupalmerine (EuPA). Cette dernière issue du milieu marin est un anti-cancéreux dont la cible cellulaire était inconnue. En réalisant l'amination allylique sélective d'une liaison C(sp³)-H sur l'EuPA, appelé EuPAYne (IC₅₀ = 15 μM), les auteurs ont pu déterminer que l'EuPA ciblait les protéines DERL1 (associées à la prolifération des cellules cancéreuses), le cytochrome CYB5B et la thromboxane A synthase (impliquées dans la surexpression du cancer) (**Schéma 173**).

²³² J. Buendia, B. Darses, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 5697–5701

²³³ J. Li, J. S. Cisar, C.-Y. Zhou, B. Vera, H. Williams, A. D. Rodríguez, B. F. Cravatt, D. Romo, *Nat. Chem.*, **2013**, 5, 510–517

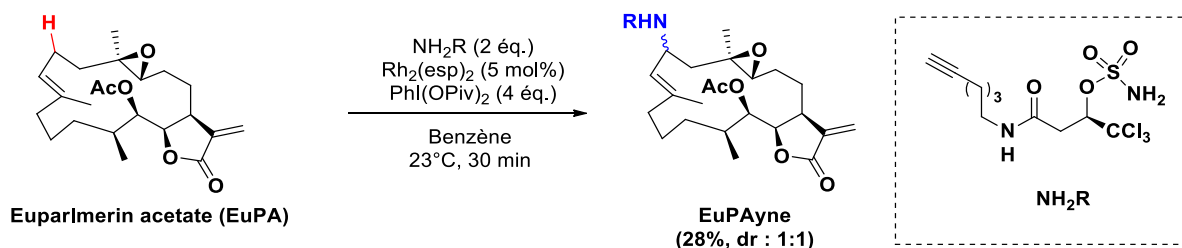


Schéma 173 : Application de l'amination C-H pour la détermination d'une cible cellulaire

Finalement, en observant l'ensemble de ces résultats, il ne fait aucun doute que le développement de nouvelles réactions d'amination de liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ et $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ chimio- et régiosélectives sur une grande diversité de substrats est primordial. Par ailleurs, la mise au point de méthodes énantiosélectives ou diastéréosélectives s'avère également être d'un enjeu majeur, particulièrement pour leur application en synthèse multi-étapes.

Ainsi, dans la continuité de ces résultats, une méthode d'amination de liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ allyliques d'énamides cycliques non aromatiques et substitués, en position C_2 ou C_3 a été développée au cours de cette thèse.

II. Amination allylique intermoléculaire de liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ d'énamides cycliques substitués en position C_2 ou C_3

1. Contexte et présentation du projet

Dans le cadre du projet axé sur l'étude de la fonctionnalisation d'énamides par transfert catalytique de nitrènes, et fort des résultats obtenus pour la réaction d'oxyamidation à partir d'énamides non substitués, il a été envisagé d'examiner la réactivité d'énamides substitués en position C_2 ou C_3 dans les conditions d'oxyamidation décrites dans le chapitre II. Ainsi, au lieu d'observer une réaction d'oxyamidation comme précédemment, c'est le produit issu de l'amination allylique de la liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ de l'énamide qui pourra être isolé (**Schéma 174**).

*Etudes précédentes



*Nouvelle réactivité

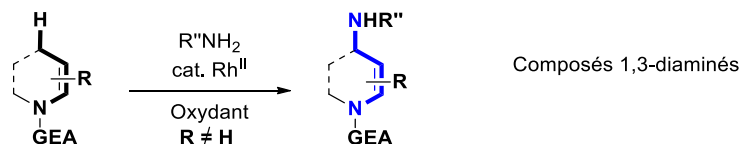


Schéma 174 : Différence de réactivité selon la substitution de l'énamide

Cette nouvelle réactivité sur les énammides revêt un intérêt certain puisqu'elle permet d'accéder à des motifs 1,3 – diaminés, qui se retrouve dans de nombreuses molécules bioactives, notamment certains inhibiteurs des récepteurs NK1 ou des inhibiteurs de DPP IV (**Figure 25**).

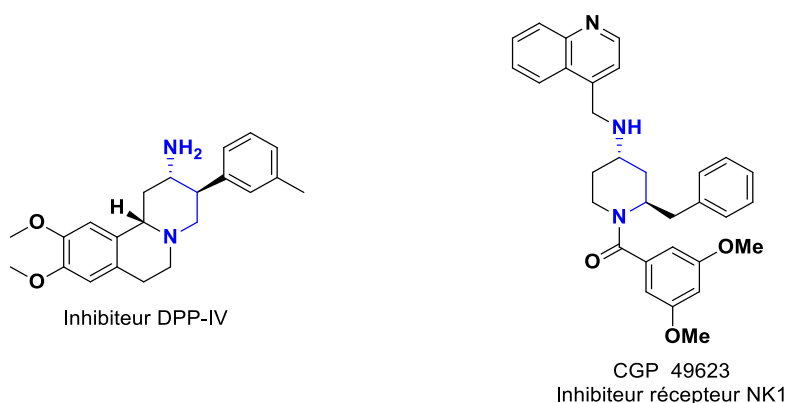


Figure 25 : Motifs 1,3-diaminés dans les molécules bioactives

Dans ce cadre, il a été envisagé d'étudier la réaction d'amination allylique intermoléculaire de la liaison C(sp³)-H d'énammides substitués en position C₂ ou C₃ en commençant par l'optimisation des conditions et en étudiant par la suite son champ d'application. Une version stéréosélective sera également proposée par l'emploi d'un catalyseur chiral et d'une source d'amine chirale. Cette étude centrée sur une approche intermoléculaire constitue le défi synthétique le plus intéressant, mais l'aspect intramoléculaire n'est pas à négliger et sera également étudié (**Schéma 175**).

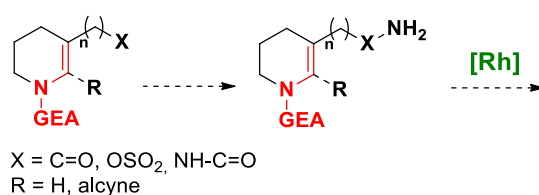


Schéma 175 : Approche d'amination intramoléculaire d'énammides

2. Mise au point de la réaction²³⁴

Les conditions d'amination allylique de la liaison C(sp³) – H ont tout d'abord été optimisées à partir de l'énamide **116** substitué en position C₂ par un phényle. En appliquant les conditions préalablement développées lors de la réaction d'oxyamidation¹⁶³ sur l'énamide **116**, le produit issu d'une réaction d'amination de la liaison C(sp³) – H en position allylique est observé. Celui – ci est isolé avec un excellent rendement de 90% suivant des conditions douces à température ambiante (20°C), et sans traces de produits secondaires issus de la réaction d'oxyamidation (**Schéma 176**). Nous pouvons aussi remarquer que la présence ou non d'un nucléophile ne gêne en aucun cas la réactivité. (voir **Tableau 14, entrée 18**).

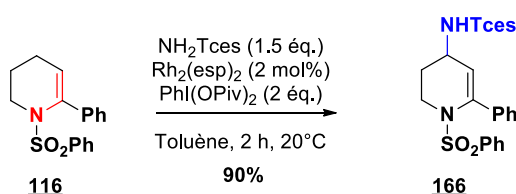


Schéma 176 : Conditions générales d'amination C-H d'énamides

Fort de ce résultat, les conditions opératoires ont été optimisées en faisant varier différents paramètres (**Tableau 14**) et sont résumées dans le tableau ci – contre :

²³⁴ R. Rey-Rodriguez, G. Jestin, V. Gandon, G. Grelier, P. Retailleau, B. Darses, P. Dauban, I. Gillaizeau, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 513–518

	Entrée	Sulfamate	Catalyseur	Oxydant	Solvant (TA)	Rendement
<i>Variation catalyseur et charge catalytique</i>	1	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Aucun catalyseur	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	Toluène	0%
	2	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Rh ₂ (OAc) ₂ (0,02 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	Toluène	0%
	3	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,01 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	Toluène	73%
	4	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,02 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	Toluène	90%
	5	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,05 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	Toluène	67%
	6	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Cu(OTf) ₂ (0,1 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	Toluène	0%
	7	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Cu ₂ O / phénanthroline (0,1 / 0,2 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	Toluène	0%
	8	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	FeCl ₂ / phénanthroline (0,1 / 0,2 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	Toluène	0%
<i>Variation oxydant</i>	9	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,02 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (1 éq.)	Toluène	70%
	10	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,02 éq.)	PhI(OAc) ₂ (1 éq.)	Toluène	59%
	11	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,02 éq.)	PhI(OAc) ₂ (2 éq.)	Toluène	88%
<i>Variation sulfamate</i>	12	Sulfamate (1) (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,02 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	Toluène	59%
	13	Sulfamate (2) (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,02 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	Toluène	44%
	14	NH ₂ Ts (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,02 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	Toluène	Dégradation
<i>Variation solvant</i>	15	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,02 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	Dichloroéthane	45%
	16	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,02 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	Acétonitrile	0%
	17	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,02 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	DCM	85%
	18	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,02 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	TCE / MeOH (1 : 1)	81%
	19	NH ₂ Tces (1,5 éq.)	Rh ₂ (esp) ₂ (0,02 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (2 éq.)	TCE / MeOH (1 : 1) 0°C	85%

Tableau 14 : Optimisation de la réaction d'amination allylique d'énamides substitués

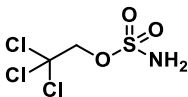
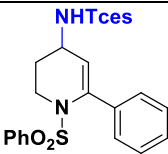
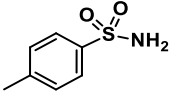
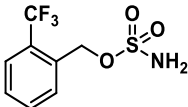
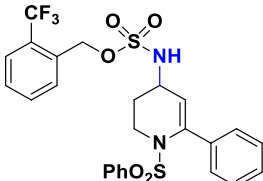
Tout d'abord, l'absence de catalyseur (**entrée 1**) ainsi que l'utilisation de catalyseurs au cuivre (**entrées 6 – 7**) ou au fer (**entrée 8**) associés à un ligand ne donne aucun résultat, et seul le substrat est récupéré sans aucune dégradation. Dans le cas de cette réaction, un catalyseur au rhodium (II) est donc nécessaire pour réaliser l'amination d'énamides. Toutefois un catalyseur au rhodium (II) ayant des ligands de type acétate par exemple (**entrée 2**) ne conduit à aucun produit attendu et seul des traces négligeables de toluène aminé sur sa liaison C(sp³)-H sont isolés. Le Rh₂(esp)₂ offre finalement les meilleurs résultats sans doute par la présence de ligands bidentates et d'une meilleure stabilité dans le milieu réactionnel. Il est également décrit par Du Bois, comme nous l'avons vu dans l'étude bibliographique, pour être un catalyseur efficace pour la formation du nitrène dans des réactions d'amination de liaisons C(sp³)-H. Par ailleurs, la modification de la charge catalytique entraîne une légère influence sur le rendement de la réaction, en effet une charge de 2% molaire donne les meilleurs rendements pour cette méthodologie (**entrées 3 – 5**).

La nature de l'oxydant a ensuite été modifiée entraînant une légère influence sur le rendement (**entrée 11**). La quantité d'oxydant est également un paramètre important, puisque deux équivalents sont nécessaires pour atteindre d'excellents rendements (**entrées 9 – 10**). De plus, bien que l'utilisation

de deux équivalents de diacétoxyiodobenzène (PhI(OAc)₂) donne un excellent rendement, nous avons fait le choix d'utiliser préférentiellement le (di-*tert*-butylcarbonyloxyiodo)benzène (PhI(OPiv)₂) pour des raisons de solubilité dans le toluène.

Plusieurs solvants de nature et de polarité variées ont également été utilisés afin d'en évaluer les effets. D'après la littérature, le choix du solvant est important en catalyse selon sa polarité, son caractère basique ou protique, puisque celui – ci peut alors complexer ou dégrader le catalyseur.²³⁵ Ici, la réaction fonctionne très bien dans un solvant apolaire comme le toluène, alors qu'elle fonctionne moins bien dans des solvants de polarité intermédiaire comme le dichloroéthane (DCE) ou le dichlorométhane (DCM) (**entrées 15, 17**). En augmentant encore la polarité du solvant *via* l'utilisation d'acétonitrile, solvant polaire aprotique, aucune réaction n'a lieu et le substrat est récupéré. La réaction est donc favorisée dans des solvants apolaires, et l'on peut supposer que l'utilisation d'un unique solvant polaire peut complexer le catalyseur et inhiber ainsi sa réactivité. Toutefois, l'utilisation d'un mélange 50/50 de tétrachloroéthane (TCE) (plutôt apolaire) et de méthanol (polaire protique) conduit à de très bons rendements pour cette réaction en offrant une bonne solubilité au catalyseur au rhodium ainsi qu'à la source d'amine.

La source d'amine a enfin été modifiée en utilisant différents sulfamates (**Tableau 15**), dont les structures sont représentées dans le tableau ci – contre :

Entrée	Substrat	Produit	Rdt
1	 NH_2Tces	 166	90%
2	 NH_2Ts	Dégradation	
3	 (1)	 167	59%

²³⁵ P. J. Dyson, P. G. Jessop, *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, 6, 3302–3316

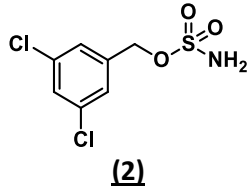
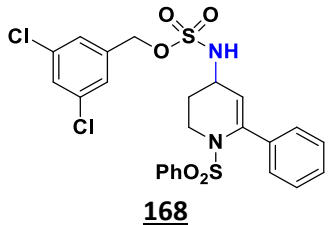
4	 (2)	 168	48%
---	---	--	-----

Tableau 15 : Variation du sulfamate

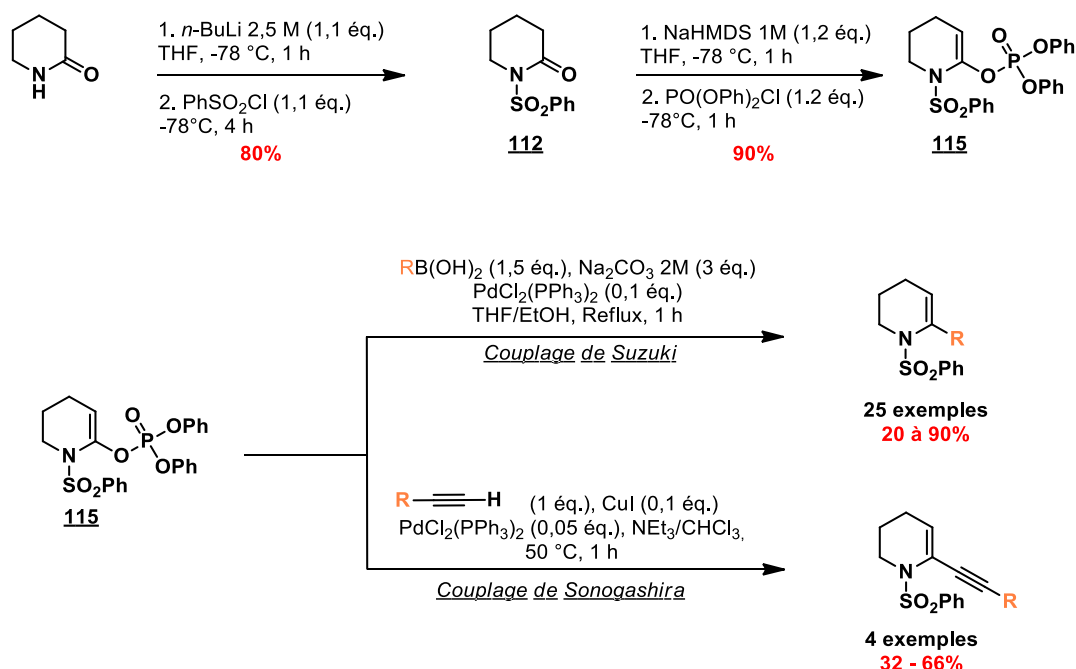
Des rendements inférieurs sont observés en utilisant les sulfamates **(1)** et **(2)** (**Tableau 14, entrées 12 – 13**) fournis par l'équipe de Dauban de l'ICSN. Avec le *p*-toluènesulfonamide (NH₂Ts), une dégradation (**Tableau 14, entrée 14**) du milieu réactionnel est observé, ne conduisant ainsi à aucun produit isolable. Le sulfamate NH₂Tces est donc le meilleur choix pour la réaction d'amination de la liaison C(sp³) – H allylique d'énamides cycliques. Du Bois a précédemment montré (**Schéma 163**)^{180, 207} que la nature du sulfamate avait une influence pour l'insertion du nitrène sur une liaison C(sp³)-H. Ainsi, nous pouvons supposer que l'encombrement stérique des sulfamates (1) et (2) diminue la réactivité.

Une fois l'optimisation achevée, le champ d'application de la réaction a été étudié et ce en commençant par synthétiser de nombreux énamides substitués, principalement des énesulfonamides, selon différentes méthodes.

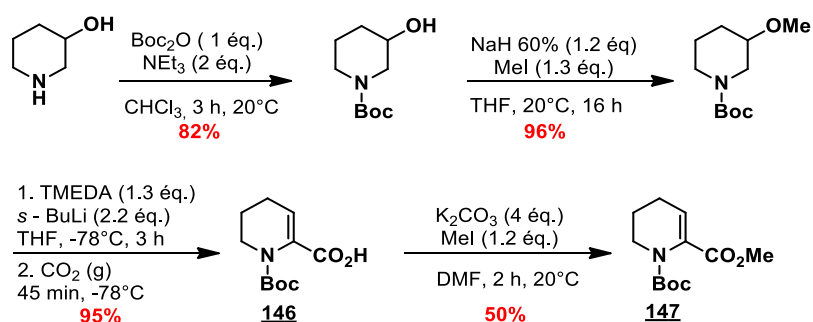
3. Synthèse des énamides substitués en position C₂ ou C₃

Tout d'abord, les énamides **116** à **148** substitués en C₂ sont préparés par couplage palladocatalysé sur des éno phosphates préalablement synthétisés (**Schéma 177**). Le schéma réactionnel se déroule comme suit : après une protection classique du valerolactame commercial par addition nucléophile en présence de chlorophénylsulfonyl en milieu basique, celui-ci est transformé en éno phosphate après déprotonation en α de la double liaison carbone - oxygène et addition de l'énolate sur le chlorophosphate de diphenyle. Enfin, selon des travaux antérieurs du laboratoire,²³⁶ cet éno phosphate agit comme nucléofuge dans les réactions de couplage de Suzuki et de Sonogashira, pour insérer respectivement des substituants alcènes ou aromatiques et des alcynes. Ces couplages sont réalisés dans les conditions classiques décrites dans la littérature sur les énamides.²³⁷

²³⁶ N. Gigant, A. Honraedt, E. Gras, I. Gillaizeau, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 2014, 7889–7894



Un énamide substitué par un ester en position C₂ est également préparé suivant les conditions décrites par l'équipe de Beak (**Schéma 178**).²³⁷ Ainsi, après protection de la 3-hydroxypipéridine commerciale par un groupement *tert*-butoxycarbonyl et de l'alcool par une réaction de méthylation, le produit est déprotonné à basse température avec du *sec*-butyllithium, et après réaction d'élimination, un flux de dioxyde de carbone est mis à buller dans le milieu réactionnel pour conduire à l'énamide substitué par un acide carboxylique en position C₂ et ce avec un excellent rendement. Ce dernier est transformé en ester méthylique selon une réaction d'estérification classique pour conduire au composé **147**.



Plusieurs méthodes ont également été utilisées pour la synthèse d'énamides substitués par des alkyles.

²³⁷ T. J. Wilkinson, N. W. Stehle, P. Beak, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 155–158

Via une méthode au norbornène :^{238,239}

Une première solution était d'utiliser la réactivité du norbornène pour insérer un groupement butyle sur la double liaison de l'énamide (**Schéma 180**). En effet dans la littérature, l'alkylation d'indoles en position C₂ est décrite *via* une activation au palladium, suivi de l'addition du norbornène et d'une rétrocarbopalladation. Le réactif alkylant s'insère alors pour conduire au produit souhaité (**Schéma 179**).

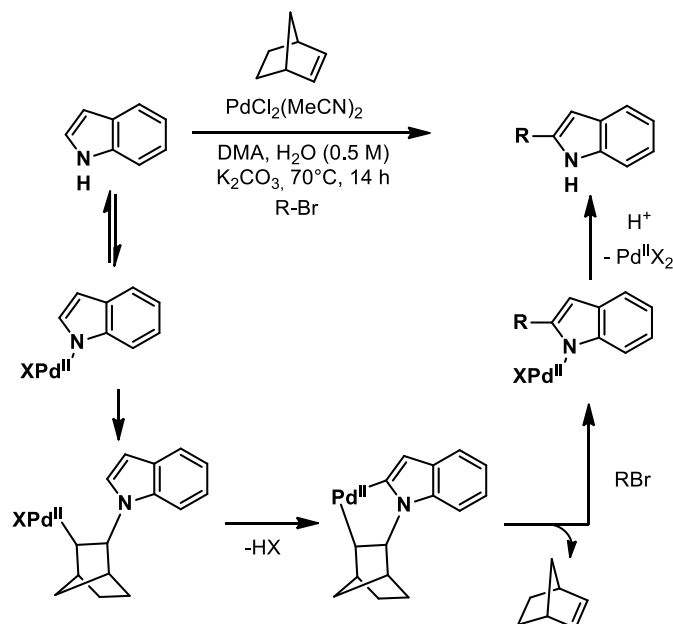


Schéma 179 : Mécanisme d'alkylation palladocatalysée assistée par du norbornène

Sur la base de ces résultats, nous avons essayé d'utiliser cette réactivité sur trois modèles d'énamides protégés ou non mais malheureusement, la réaction n'a conduit à aucune conversion pour chacun de ces cas. La réactivité de l'énamide ne permet probablement pas l'activation de la double liaison carbone - carbone.

²³⁸ G. Maestri, E. Motti, N. Della Ca', M. Malacria, E. Derat, M. Catellani, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 8574–8585

²³⁹ N. Della Ca', M. Fontana, E. Motti, M. Catellani, *Acc. Chem. Res.*, **2016**, 49, 1389–1400

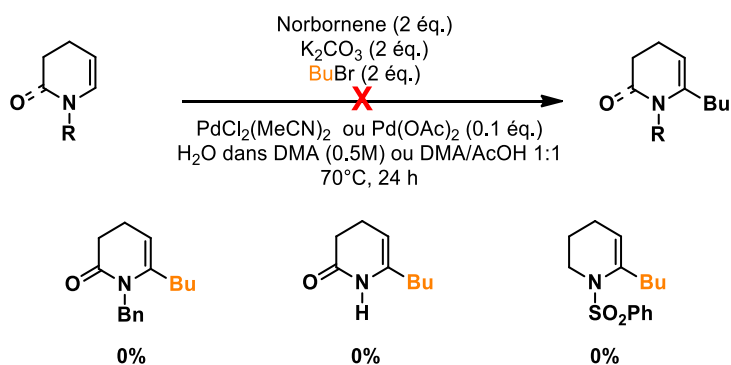


Schéma 180 : Synthèse d'énamides alkylés position C₂ à partir de norbornène

Via une catalyse au palladium selon un couplage de Suzuki :¹²⁸

Une alternative a été d'utiliser un couplage de Suzuki sur un éno-triflate issu du lactame correspondant en présence d'un acide boronique pour insérer un groupement butyle (**Schéma 181**) assisté par l'oxyde d'argent permettant d'accélérer la transmétaallation pendant le couplage. Dans la littérature l'alkylation des énammides protégés par un groupement *tert*-butoxycarbonyle est possible. Sur la base de ces données, nous avons entrepris le couplage de Suzuki sur l'éno triflate **136**, mais, la méthode n'a donné aucun résultat et seul le substrat est récupéré.

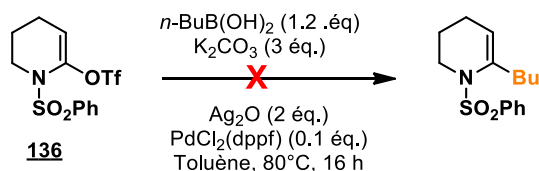


Schéma 181 : Synthèse d'énamides alkylés en position C₂ en présence d'un acide boronique

Via une catalyse au cuivre :²⁴⁰

Par la suite et à partir du même substrat il a été envisagé d'alkyler l'énamide par une assistance au cuivre (I) (**Schéma 182**). En effet, l'équipe de Murai décrit l'alkylation d'éno triflate en présence d'un agent alkylant. Ce mode opératoire appliqué à nos éno triflates n'a pas permis d'isoler le produit attendu.

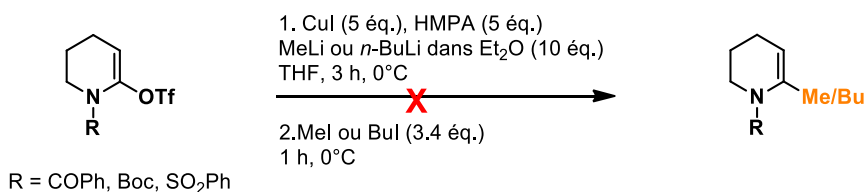


Schéma 182 : Alkylation d'énamides en position C₂ assistée par du cuivre

²⁴⁰ K. Tsushima, T. Hirade, H. Hasegawa, A. Murai, *Chem. Lett.*, **1995**, 24, 801–802

Via une alkylation/déshydratation :²⁴¹

Enfin, à partir d'un imide protégé mis dans des conditions basiques, il a été possible d'alkyler la position en α de l'azote. Le substrat est ensuite déshydraté en milieu acide pour conduire à l'endo-énamide substitué en position C₂ par un butyle (**Schéma 183**).

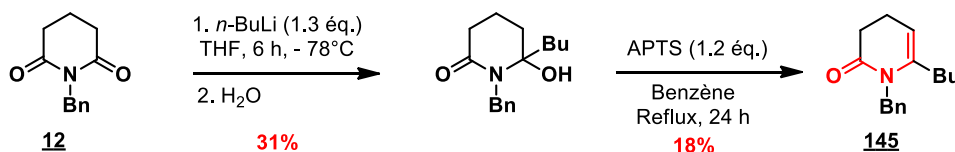


Schéma 183 : Préparation d'un énamide alkylé en position C₂ par alkylation et déshydratation

À la suite de cela, les énamides **150** à **164** substitués en position C₃ ont également été synthétisés selon un schéma réactionnel différent (**Schéma 184**). L'énamide non substitué est d'abord synthétisé selon le même protocole que celui décrit dans la chapitre II. La position C₃ est ensuite fonctionnalisée selon des méthodes décrites dans la littérature, notamment par un couplage de type Fujiwara – Moritani pour insérer des acrylates¹⁵⁰ en utilisant l'acide pivalique et le carbonate d'argent comme substitut au dioxygène (**Schéma 99**), ou par l'utilisation de sels de diaryliodoniums (préalablement synthétisés) assistés par une catalyse au triflate de cuivre (II).¹⁴⁶ Le schéma réactionnel est décrit ci – contre :

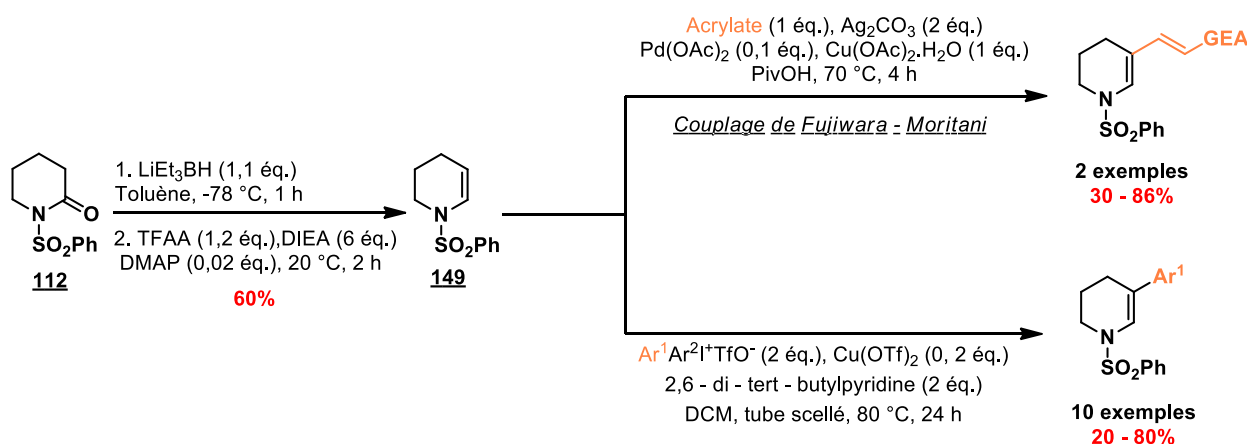


Schéma 184 : Synthèse d'énamides substitués en position C₃

L'arylation en position C₃ est décrite par notre équipe selon un cycle catalytique où le cuivre réalise une addition oxydante sur le sel de diaryliodonium pour conduire à un intermédiaire électrophile de cuivre (III). Ce dernier s'additionne alors sur la position C₃, riche en électrons, de

²⁴¹ C. Poittevin, V. Liautard, R. Beniazza, F. Robert, Y. Landais, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2814–2817

l'énamide, une élimination réductrice conduit alors au produit arylé. La di-*tert*-butylpyridine permet de neutraliser l'acide triflique formé au cours de la réaction (**Schéma 185**).

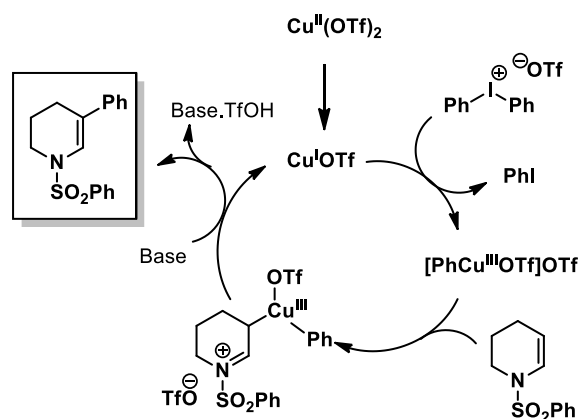


Schéma 185 : Mécanisme d'arylation en position C₃ d'énamides

4. Champ d'application

A partir des conditions optimisées rappelées ci-dessous (**Schéma 186**), l'ensemble des énamides est soumis à la réaction d'amination de liaisons C(sp³)-H allyliques décrites ci – contre.

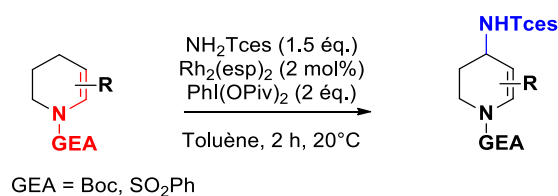


Schéma 186 : Conditions générales de la réaction d'amination d'énamides sur la liaison C(sp³)-H allylique

a. Réaction d'amination intermoléculaire de la liaison C(sp³) – H allylique d'énamides substitués en position C₂

Dans un premier temps, les énamides substitués en position C₂ ont été soumis aux conditions d'amination allylique, les résultats sont résumés dans le tableau ci – contre (**Tableau 16**) :

Entrée	Substrat	Produit	Rdt	Entrée	Substrat	Produit	Rdt
1			90%	2			77%
3			79%	4			82%

5	 120	 172	48%	6	 121	 173	56%
7	 122	 174	58%	8	 123	 175	35%
9	 124	∅	0%	10	 125	 176	81%
11	 126	∅	0%	12	 127	∅	0%
13	 128	∅	0%	14	 129	 177	57%
15	 130	 178	15%	16	 131	 179	70%
17	 132	 180	36%	18	 133	∅	0%
19	 134	∅	0%	20	 135	∅	0%
21	 136	∅	0%	22	 137	∅	0%
23	 138	∅	0%	24	 139	∅	0%

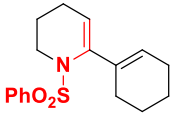
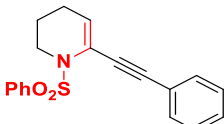
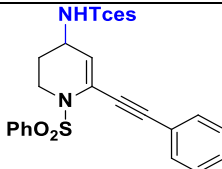
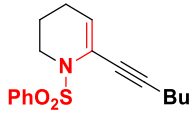
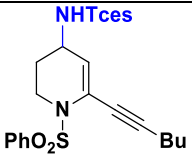
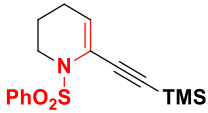
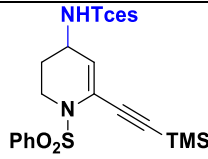
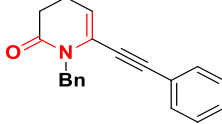
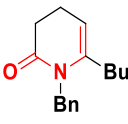
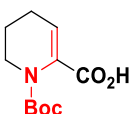
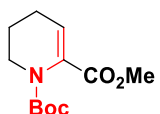
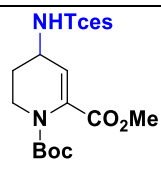
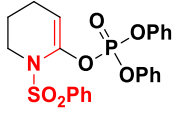
	<u>138</u>				<u>139</u>		
25	 <u>140</u>	∅	0%	26	 <u>141</u>	 <u>181</u>	16%
27	 <u>142</u>	 <u>182</u>	60%	28	 <u>143</u>	 <u>183</u>	80%
29	 <u>144</u>	∅	0%	30	 <u>145</u>	∅	0%
31	 <u>146</u>	∅	0%	32	 <u>147</u>	 <u>184</u>	47%
33	 <u>148</u>	∅	0%	34	 <u>115</u>	 <u>185</u>	63%

Tableau 16 : Amination allylique d'énamides substitués en position C₂

Tout d'abord, des énamides substitués par des noyaux aromatiques diversement substitués ont été utilisés. Lorsque le noyau n'est pas substitué (phényle, naphtalène) et ne subit donc aucun effet électronique, la réaction donne lieu à d'excellents rendements (**entrées 1, 10**). En revanche, lorsqu'un groupement électrodonneur ou électroattracteur est présent sur le noyau phényle, une variation du rendement est observée. D'une part, si le substituant est électrodonneur (*i.e.* méthoxy, **entrées 2 – 4**), le rendement reste très bon. L'effet mésomère donneur semble donc favoriser la réaction d'insertion, et l'effet stérique semble également jouer un rôle sur la réaction (rendement croissant d'ortho à para). Au contraire, la présence d'un substituant électroattracteur (*i.e.* NO₂ : **entrées 5 – 7** ; CN : **entrée 8**) diminue nettement le rendement. L'appauvrissement en électrons du système défavorise l'insertion du nitrène sur la liaison C(sp³)-H, puisque ce dernier, une espèce électrodéficiente, s'insère préférentiellement sur des positions riches en électrons. La même influence liée à l'encombrement stérique est observée pour les énamides porteurs d'un noyau aromatique substitué par un groupement nitro.

En outre, à la vue de l'intérêt des noyaux hétéroaromatiques en chimie médicinale, il était judicieux d'évaluer la tolérance de ces différents noyaux dans les conditions d'amination de la liaison C(sp³) – H allylique de nos énamides. La réaction fonctionne en présence d'un indole protégé par un groupement phénylesulfonyl ou d'un benzofurane (**entrées 14, 15 et 16**). Toutefois pour ce dernier, le rendement est dépendant de la position par laquelle il est accroché à l'énamide (**entrées 15 et 16**). En effet en position C₂ du benzofurane, la réaction fonctionne très mal avec une faible conversion (substrat récupéré à hauteur de 70%), mais aucun produit secondaire n'est isolé. Lorsque le benzofurane est accroché par sa position C₃, la conversion est légèrement meilleure mais se fait toujours difficilement puisqu'un rendement de 70% est obtenu en utilisant trois équivalents du substrat (rendement sur la base de la source d'amine). Par ailleurs, avec la présence d'un groupement benzothiophène, la réaction fonctionne étonnamment sans formation d'un produit secondaire isolable, mais avec néanmoins de la dégradation, le soufre étant sensible en conditions oxydantes (**entrée 17**).

En revanche, la présence de noyaux hétéroaromatiques comme le furane et le thiophène (**entrées 19 et 20**) induit une dégradation du milieu réactionnel et aucun produit attendu n'a pu être isolé. Ces noyaux sont trop sensibles aux conditions oxydantes. En outre, un noyau pyridine sur la molécule (substitué ou non) empêche l'avancement de la réaction (**entrées 21 et 22**) du fait de son caractère basique qui inhibe le catalyseur, le rhodium ayant un caractère d'acide de Lewis.

Par la suite, la réaction a été testée sur des modèles possédant des substituants alkyles, alcènes et alcynes. Que l'alcène soit acyclique ou cyclique (**entrées 23 à 25**), et peu importe ses substituants, la réaction ne donne lieu à aucun produit. Enfin, en présence d'un alkyle en C₂ (**entrée 30**), la réaction ne donne aucune conversion et le substrat est récupéré.

Quelques cas particuliers ont également été soumis aux conditions d'amination, notamment un énamide protégé par un groupement *tert*-butoxycarbonyl et substitué par un ester méthylique. La conversion du substrat se fait difficilement, et le produit issu de l'amination de la liaison C(sp³) – H est obtenu avec un rendement modéré de 47% en utilisant trois équivalents du substrat (**entrée 32**).

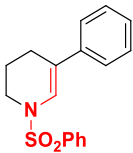
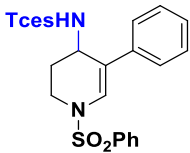
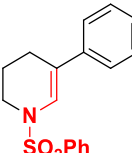
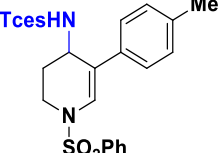
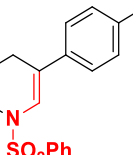
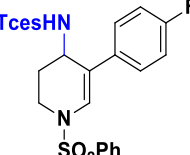
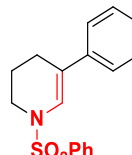
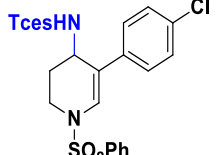
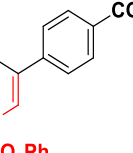
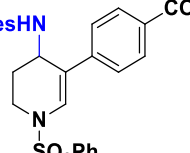
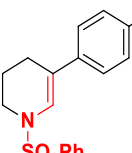
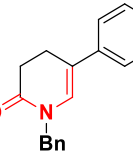
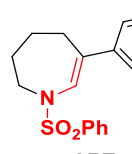
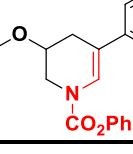
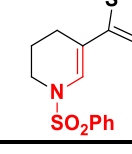
En outre, à partir de l'énolphosphate **115**, la réaction d'amination C – H se déroule avec une bonne conversion, au sein du milieu réactionnel ce dernier s'hydrolyse alors pour donner le lactame aminé en position C₄ (**entrée 34**). Ce modèle est intéressant pour d'éventuelles fonctionnalisations futures qui seront évoquées dans la suite de ce chapitre.

En conclusion de cette première étude, l'insertion du nitrène sur la liaison C(sp³) – H allylique d'énamides substitués en position C₂ apparaît être très dépendante du substituant (nature, encombrement, effet électronique, stabilité) mais également du groupement protecteur de l'énamide.

En effet, dès lors que le groupement phénylesulfonyl est remplacé par un autre groupement (*tert*-butoxycarbonyl, benzoyl...), il n'y a plus aucune conversion (sauf dans un cas particulier, **entrée 32**, mais dont le rendement reste très modéré). De plus, la réaction ne fonctionne pas à partir d'endo-énamides, et ce quel que soit la nature des substituants. Cela laisse penser que l'endo-énamide possède une liaison C(sp³)-H allylique désactivée (pauvre en électrons), ne permettant pas au nitrène de s'insérer. Concernant le cas d'un substituant alkyle en position C₂, de nombreux essais pour synthétiser des énamides substitués par des alcanes ont été réalisés mais sans succès sauf sur un endo-énamide (**entrée 30**). De fait, il n'est pas possible de conclure si la présence d'un alcane induit une absence de conversion, puisqu'il a été montré que l'utilisation d'endo-énamide n'est pas favorable pour cette réaction.

b. Réaction d'amination C(sp³) – H allylique intermoléculaire d'énamides substitués en position C₃

Dans un second temps, tous les énamides substitués en position C₃ ont été mis dans les conditions d'amination allylique afin d'étudier les effets stériques et électroniques induits par ces substituants sur cette position. Les résultats sont résumés dans le tableau ci – contre (**Tableau 17**) :

Entrée	Substrat	Produit	Rdt	Entrée	Substrat	Produit	Rdt
1	 150	 186	74%	2	 151	 187	64%
3	 152	 188	53%	4	 153	 189	43%
5	 154	 190	38%	6	 155	∅	0%
7	 156	∅	0%	8	 157	∅	0%
9	 158	∅	0%	10	 159	∅	0%

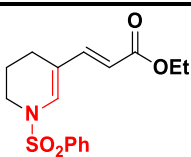
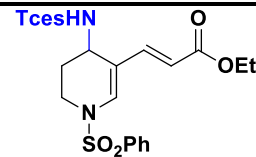
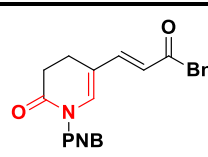
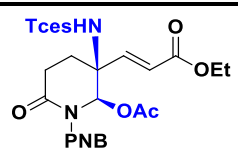
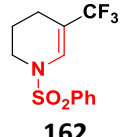
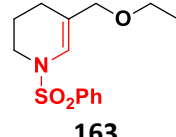
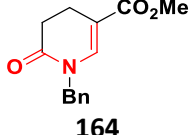
	<u>158</u>				<u>159</u>		
11	 <u>160</u>	 <u>191</u>	35%	12	 <u>161</u>	 <u>192</u>	87%
13	 <u>162</u>	∅	0%	14	 <u>163</u>	∅	0%
15	 <u>164</u>	∅	0%				

Tableau 17 : Amination d'énamides substitués en C₃

Comparativement aux résultats obtenus à partir d'énamides substitués en position C₂, la présence de substituants en position C₃ induit une baisse du rendement indiquant que la réaction d'amination C(sp³) – H allylique est sensible aux effets stériques. (**entrée 1**).

L'effet électronique des substituants joue également un rôle puisqu'en présence d'un groupement méthyle, inductif donneur, (**entrée 2**) la réaction conduit à un bon rendement alors qu'une diminution des rendements est constatée dès lors qu'un substituant électroattracteur (**entrées 3 – 5**) est présent sur le noyau aromatique. En outre, un effet électroattracteur plus important (*i.e.* NO₂, **entrée 6**) induit une perte totale de réactivité. Ces résultats sont cohérents avec le fait qu'un nitrène s'insère préférentiellement sur des liaisons riches en électrons.

Par ailleurs, en faisant varier le noyau énamide par augmentation de la taille du cycle (**entrée 8**) ou en utilisant un endo-énamide (**entrée 9**), aucune conversion du substrat n'est observée ni aucune dégradation. La présence d'hétérocycles sensibles en milieu oxydant comme le thiophène conduit à une dégradation du milieu réactionnel. La fonctionnalisation en position C₃ d'énamides n'étant pas triviale, il n'a pas été possible d'introduire d'autres hétérocycles sur cette position pour évaluer la tolérance de la réaction.

Enfin, la réaction a été appliquée à des énamides substitués par un accepteur de Michaël (**entrées 11 – 12**), par un ester méthylique (**entrée 15**) ou encore par un éther (**entrée 14**). Pour ces deux derniers, la réaction ne donne aucune conversion. Dans le cas d'un accepteur de Michaël, malgré un rendement modéré, une totale chimiosélectivité est obtenue puisqu'aucun produit secondaire issu de la réaction d'oxyamidation sur la double liaison carbone – carbone de l'accepteur n'est isolé (**entrée 11**). En revanche, lorsqu'un endo-énamide substitué par un accepteur de Michaël est utilisé (**entrée 12**), aucune réaction d'amination C(sp³) – H n'est observée. Dans ce cas, nous avons isolé le composé

issu d'une oxyamidation de la double liaison carbone - carbone de l'énamide avec un excellent rendement (**entrée 12**) et une totale diastéréosélectivité en faveur du composé *cis*. A noter que par opposition aux résultats d'oxyamidation obtenus au laboratoire, c'est le diastéréoisomère *cis* et non *trans* qui est obtenu. Cela s'explique sans doute par la présence du substituant en position C₃ qui crée de l'encombrement et ne permet que l'obtention du composé *cis* *via* la substitution nucléophile d'ordre 1 par la face du dessous (**Schéma 187**).

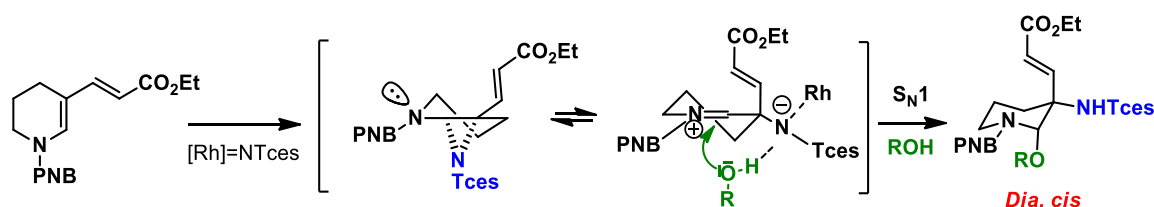


Schéma 187 : Obtention du diastéréoisomère *cis* en présence d'un substituant en position C₃ de l'énamide

Enfin, notons que lorsqu'un énamide est disubstitué par deux groupes phényle, aucune conversion n'est observée, à cause de l'encombrement stérique induit par ces deux noyaux aromatiques (**Schéma 188**).

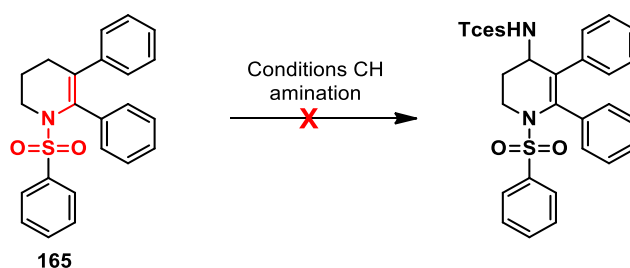


Schéma 188 : Essais d'amination d'énamides disubstitués

A partir de ces résultats, la réaction d'amination C – H d'énamides offre donc un large champ d'application ainsi qu'une bonne tolérance vis - à - vis de différents groupements fonctionnels, malgré quelques limitations. Fort de ces résultats, nous nous sommes intéressés à l'étude diastéréosélective de cette réaction.

c. Réaction d'amination allylique intermoléculaire et diastéréosélective de liaisons C(sp³) – H d'énamides substitués en position C₂²³⁶

L'insertion stéréosélective d'azote est très importante dans de nombreux domaines et notamment en chimie médicinale, comme il a été vu dans la première partie de ce chapitre. En effet, il est important de pouvoir contrôler la stéréochimie d'une molécule afin d'en connaître exactement la structure surtout si celle-ci est bioactive. Ainsi, à partir des résultats d'amination stéréosélective décrits précédemment, la combinaison d'un catalyseur chiral au rhodium (II), le Rh₂(S-nta)₄, et d'un (S)-sulfonimidamide chiral optiquement pur, comme précurseur de nitrène, a été utilisée afin de

réaliser l'amination diastéréosélective (**Schéma 189**) de quelques-uns des énamides précédemment décrits.

Cette association de réactifs chiraux a déjà été utilisée pour l'amination de positions benzyliques et allyliques, sur divers substrats comme des alcanes, des éthers d'énol ou encore des terpènes avec de très bons rendements et un excellent stéréocontrôle, grâce à un effet mismatch entre le catalyseur et le sulfonimamide chiral (**Schéma 172, p.135**).^{172, 228, 229}

La réaction est réalisée dans un mélange de solvant pour une meilleure solubilisation du sulfonimamide NH_2S^* , et est maintenue à -40°C pendant 72 heures pour favoriser l'insertion diastéréosélective.

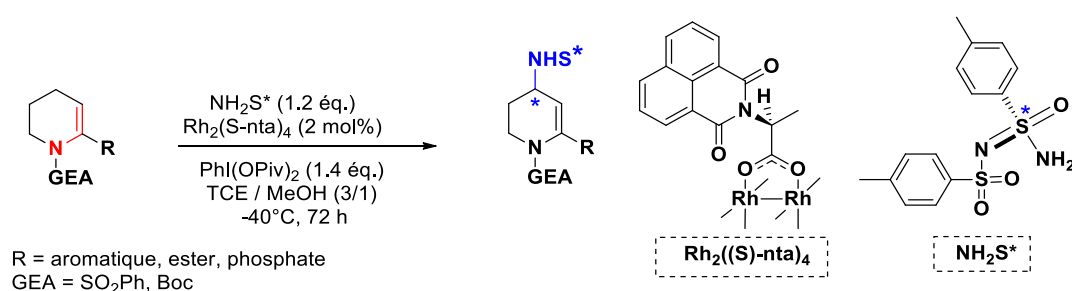


Schéma 189 : Conditions générales d'amination allylique diastéréosélective

Ainsi, les conditions décrites ci – dessus ont été appliquées à quelques énamides dont les résultats sont décrits ci – contre (**Tableau 18**) :

Entrée	Substrat	Produit	Rdt	dr
1	150	Substrat récupéré		
2	116	193	90%	99 :1
3	125	194	90%	99 :1

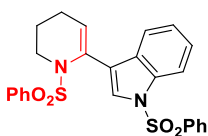
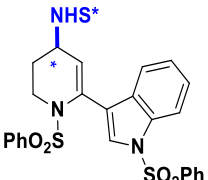
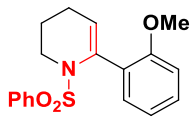
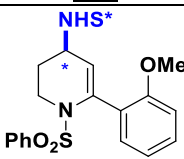
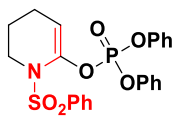
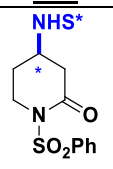
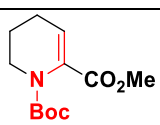
4	 <u>129</u>	 <u>195</u>	78%	99 :1
5	 <u>117</u>	 <u>196</u>	93%	99 :1
6	 <u>115</u>	 <u>197</u>	64%	99 :1
7	 <u>147</u>	Substrat récupéré		

Tableau 18 : Amination diastéréosélective d'énamides

Tout d'abord, en présence d'un simple phényle en position C₃ de l'énamide, la réaction ne donne lieu à aucune conversion. Cela s'explique par la sensibilité à l'encombrement stérique de la réaction d'amination stéréosélective C(sp³)-H avec un sulfonimidamide. De ce fait, il est préférable d'utiliser des énamides substitués en position C₂ pour cette étude. Ainsi, d'excellents rendements sont obtenus avec une totale diastéréosélectivité déterminée par RMN ¹H. En l'occurrence seul l'isomère (*R*), induit par l'effet match des deux réactifs chiraux, est formé. Cette configuration spatiale est notamment confirmée par une analyse structurale aux rayons X du composé 193 substitué par un phényle en position C₂ (**entrée 2, Figure 26**).

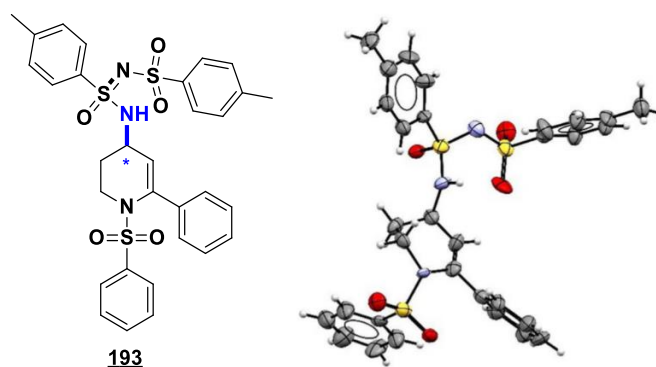


Figure 26 : Analyse RX du composé 193

Enfin il est observé que l'énamide protégé par un groupement *tert*-butoxycarbonyl et substitué par un ester (**entrée 7**) ne fonctionne pas du tout dans ce cas (en conditions achirales, la

réaction se faisait déjà difficilement à 20°C). Ici étant à -40°C, aucune conversion n'est observée, et ce même en agitant deux heures supplémentaires à 20°C.

Cette méthode est donc plutôt efficace puisqu'elle conduit à de très bons rendements et à une excellente diastéréosélectivité. De plus, elle présente également une bonne tolérance fonctionnelle incluant des noyaux aromatiques, hétéroaromatiques ou même un énolphosphate. Toutefois, elle est impossible en présence de substituants en position C₃ du fait de l'encombrement stérique que ces derniers génèrent. (**entrée 1**).

5. Etudes mécanistiques

a. Mécanisme d'insertion sur la liaison C(sp³) – H allylique d'énamides substitués

Une première hypothèse serait que la réaction d'amination C(sp³) – H allylique d'énamides se fasse de la même manière que les réactions d'amination C(sp³)-H décrite dans la littérature, comme nous avons pu le voir dans l'étude bibliographique au début de ce chapitre selon le cycle catalytique ci - contre (**Schéma 190**).

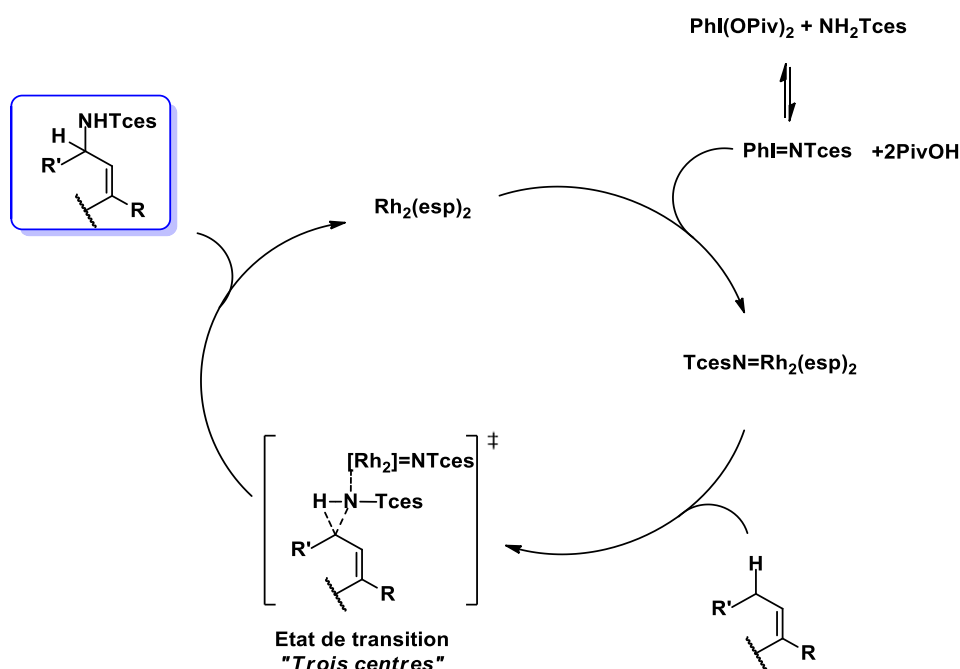


Schéma 190 : Mécanisme d'insertion du nitrène sur la liaison C-H allylique d'énamides substitués

Ainsi, après formation de l'iminoiodane qui est l'étape limitante, celui - ci réagit avec le métal de transition, ici le Rh₂(esp)₂, pour former le métallanitrène. Ce dernier est stabilisé par le dimère métallique grâce à la liaison métal-métal. Le Rh₂(esp)₂ est utilisé du fait de sa stabilité grâce à ses ligands multidentates, ainsi sa durée de vie est augmentée. À la suite de cela, le nitrène formé s'insère sur la liaison C(sp³)-H allylique de l'énamide, en formant un état de transition à trois centres, stabilisé

par le métallanitrène. Enfin, le catalyseur est régénéré et le produit aminé sur la position C(sp³)-H – allylique est ainsi formé.

En outre, il peut être supposé que l'insertion se fasse par étapes en passant par un intermédiaire radical (**Schéma 191**), la réactivité diminue alors quand l'énergie dissociative de liaison augmente.²⁴²

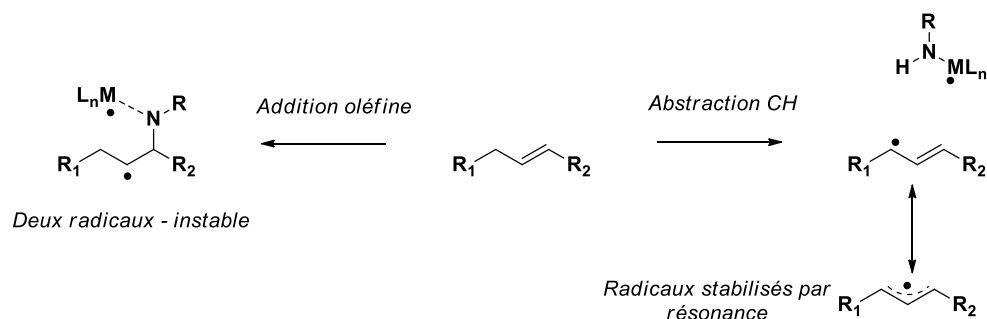


Schéma 191 : Voie radicalaire hypothétique

Des études mécanistiques récentes, décrites par l'équipe de Xu, sur l'amination de liaisons C(sp³)-H tertiaires ou benzyliques, viennent confirmer les deux possibilités (**Schéma 192**).²⁴³

- une insertion concertée passant par un intermédiaire à trois centres
- une insertion par étapes, générant un intermédiaire radicalaire

²⁴² R. L. Grange, E. A. Clizbe, P. A. Evans, *Synthesis*, **2016**, 48, 2911–2968

²⁴³ J. Wang, C. Zhao, Y. Weng, H. Xu, *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, 6, 5292–5303

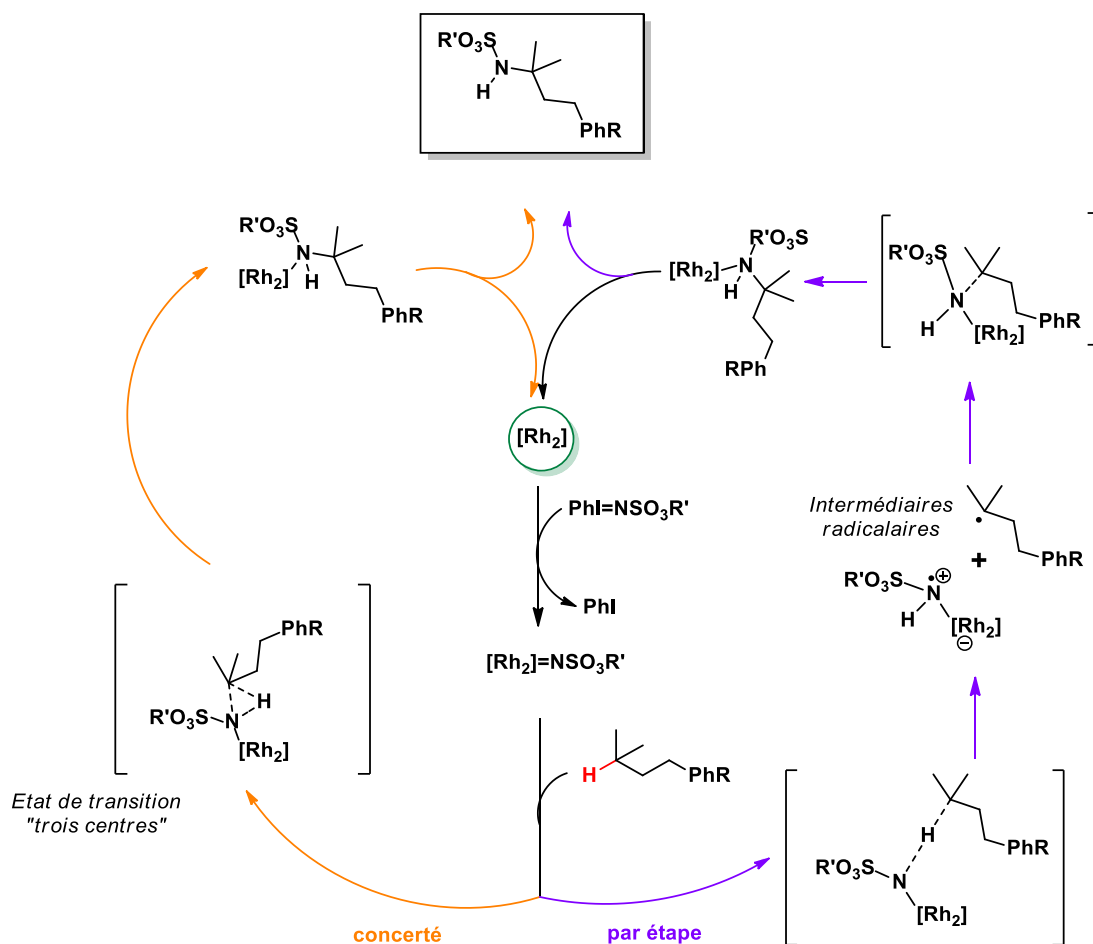


Schéma 192 : Mécanismes possibles d'insertion de nitrène sur une liaison C(sp³)-H

Par ailleurs, il est intéressant de se demander pourquoi aucun produit d'oxyamidation n'est observé en étudiant la chimiosélectivité de la réaction.

b. Etude de la chimiosélectivité

Habituellement, l'aziridination est préférentielle dans les réactions d'amination intermoléculaire. Toutefois, l'origine de la chimiosélectivité peut s'expliquer en partie par un mécanisme d'insertion (**Schéma 193**). D'une part, plus la densité électronique est importante, plus la position est réactive et agit selon une insertion concertée. Il serait donc intéressant de vérifier s'il existe une différence de densité électronique entre les orbitales HOMO des positions C₂, C₃ et C₄ de nos énamides, lorsqu'ils sont substitués ou non. Cela pourrait nous permettre de comprendre pourquoi l'amination allylique n'a lieu que lorsque l'énamide est substitué.

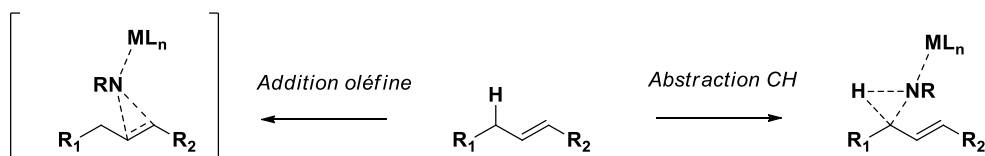


Schéma 193 : Chimiosélectivité - Aziridination et Amination C-H

Ainsi en collaboration avec V. Gandon de l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, une combinaison linéaire a été réalisée afin de déterminer les coefficients des orbitales moléculaires HOMO des substrats suivants (**Tableau 19**) :

- un énamide protégé par un groupement phénylsulfonyl et non substitué
- un énamides protégé par un groupement phénylsulfonyl et substitués par un phényle en C₂
- un énamides protégé par un groupement phénylsulfonyl et substitués par un phényle en C₃

L'orbitale HOMO (« Highest Occupied Molecular Orbital ») a été étudiée, car elle traduit le caractère électro-donneur (*i.e.* nucléophile) de la molécule. Ainsi, plus le coefficient de cette orbitale moléculaire est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons. De ce fait, nous pourrions nous attendre à un coefficient plus élevé pour l'orbitale moléculaire HOMO :

- en position allylique lorsque l'énamide est substitué en position C₂ ou C₃,
- en position C₃ lorsque l'énamide n'est pas substitué.

Cela permettrait de rationaliser l'addition/insertion du nitrène sur nos énamides substitués ou non. Malheureusement, les calculs réalisés et répertoriés dans le tableau ci-dessous n'ont pas permis de conclure sur la chimiosélectivité et sur l'influence que peuvent avoir les substituants, aucune valeur significative n'étant ressortie de cette étude.

Geometry optimizations were performed with the Gaussian '09 software package, revision D01,⁸ using the B3LYP functional and the 6-31G(d) basis set for H, C, O and N, and the LANL2DZ ECP basis set for S. Molecular orbital coefficients were obtained using the pop=regular keyword.

Table S1 Molecular orbital coefficients of reactive sites in the HOMO by natural orbital analysis.

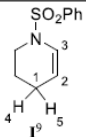
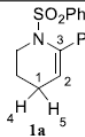
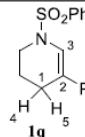
								
C3	2s	-0.024	C3	2s	0.065	C3	2s	-0.021
	2px	0.081		2px	-0.055		2px	0.0249
	2py	0.094		2py	-0.050		2py	0.0133
	2pz	-0.020		2pz	-0.010		2pz	-0.001
C2	2s	-0.001	C2	2s	0.135	C2	2s	-0.0298
	2px	-0.028		2px	0.039		2px	-0.016
	2py	-0.049		2py	0.035		2py	-0.019
	2pz	0.083		2pz	-0.019		2pz	-0.016
C1	2s	-0.005	C1	2s	0.134	C1	2s	-0.030
	2px	0.101		2px	0.067		2px	-0.046
	2py	0.043		2py	0.001		2py	0.045
	2pz	-0.131		2pz	0.012		2pz	-0.016
H4	1s	-0.397	H4	1s	0.024	H4	1s	0.001
H5	1s	0.076	H5	1s	0.015	H5	1s	-0.016

Tableau 19 : Niveau d'énergie des orbitales moléculaires HOMO pour différents énammides

Ainsi, le mécanisme reste hypothétique entre une voie concertée, en passant par un état de transition à trois centres, et une voie par étapes, en passant par un intermédiaire radicalaire. L'influence provoquée par les différents substituants en position C₂ ou C₃ est surtout de nature électronique (désactivation de la liaison C(sp³)-H en présence de groupements électroattracteurs). Il est également supposé que les substituants provoquent des gênes stériques, empêchant la formation de l'intermédiaire aziridine et favorisant ainsi la réaction d'amination allylique C(sp³)-H. L'influence du groupement protecteur n'a pu être rationalisée. Il peut être supposé que la densité électronique soit plus faible en position allylique, en utilisant des endo-énammides par exemple, défavorisant la réaction d'amination de la liaison C(sp³)-H allylique. De plus, la double liaison carbone - carbone étant encombrée et appauvrie en électrons par les substituants, aucune réaction d'oxyamidation n'est observée.

Fort de ces résultats, nous avons ensuite souhaité valoriser ces produits 1,3-diaminés selon différentes approches décrites dans la suite de ce chapitre.

6. Réactions de post - fonctionnalisation

Afin de valoriser ces produits 1,3-diaminés, plusieurs types de réaction ont été entrepris. Entre autres, il est intéressant de pouvoir accéder aux amines cibles en s'affranchissant des groupements protecteurs. Certaines fonctions réactives sur les énamides peuvent être utilisées dans des réactions de cyclisation. En outre, un des objectifs était également d'accéder à la synthèse multi-étapes d'un analogue d'une molécule bioactive, la Carmégliptine un inhibiteur de dipeptidyl peptidase IV (**Figure 27**), en appliquant à la fois la réaction d'amination de liaisons C(sp³)-H allyliques et la réaction d'oxyamidation de liaisons C(sp²)=C(sp²), à partir d'un même substrat. Cela permettrait d'accéder à un motif 1,2,3-triaminé.

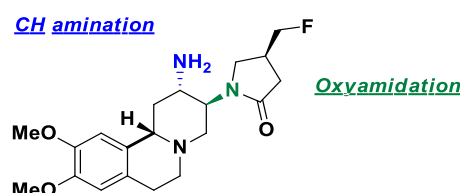


Figure 27 : Structure de la Carmégliptine

a. Déprotection des groupements protecteurs

Dans un premier temps, la déprotection du groupement 2,2,2-trichloroéthyl sulfonyle (Tces) a été réalisé dans les mêmes conditions précitées dans le chapitre d'oxyamidation, à savoir l'utilisation d'un alliage de zinc et de cuivre dans un mélange méthanol / acide acétique (**Schéma 194**). Cela a permis d'accéder à l'amine libre avec un rendement modéré de 26%.

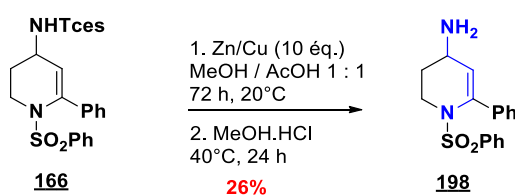


Schéma 194 : Déprotection du sulfamate

Toutefois, des produits de dégradation sont observés, sans doute à cause de la sensibilité de l'amine primaire ainsi obtenue. De fait, il est possible de la protéger par un groupement *tert*-butoxycarbonyl, sans isoler l'amine libre (**Schéma 195**). Cette étape a été opérée avec un bon rendement de 68%. Par la suite diverses réactions sur l'amine peuvent être envisagées, après déprotection *in situ* du groupement *tert*-butoxycarbonyl.

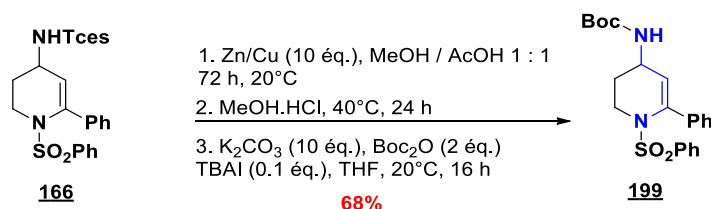


Schéma 195 : Déprotection du sulfamate et protection par un *tert*-butoxycarbonyle

En parallèle, la déprotection des groupements sulfonyle ou *tert*-butoxycarbonyle selon l'énamide utilisé a été envisagée (**Schéma 196**). Dans le premier cas, malgré l'utilisation de conditions décrites pour la déprotection de ce type de groupement, il a été impossible de le retirer, ce dernier étant trop conjugué. Dans le second cas, la déprotection du groupement *tert*-butoxycarbonyle a été testée en milieu acide selon le schéma réactionnel ci – contre (un équivalent d'acide trifluoroacétique ne donnant aucune conversion, il est nécessaire d'aller jusqu'à trois équivalents). Malheureusement, l'énamine ainsi formée est beaucoup trop sensible et réactive, une dégradation complexe du milieu réactionnel est alors observée au cours de la réaction, ne permettant d'isoler aucun produit attendu.

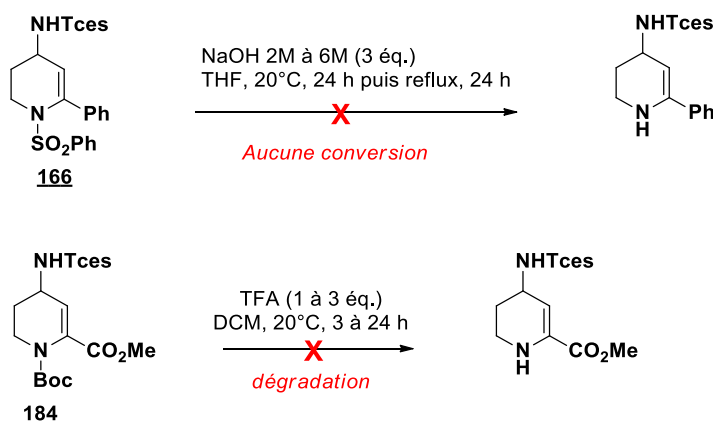


Schéma 196 : Déprotection de l'énamide

b. Réactions de cyclisation

A partir de l'énamide aminé **191** substitué par un accepteur de Michael, le motif diénamide pourrait réagir avec un diénophile comme le styrène ou l'acroléine pour conduire à des octahydroquinolin-4-amines (**Schéma 197**). Ce motif est présent dans des molécules bioactives, comme des anti-cancéreux.²⁴⁴ A noter que l'équipe de Yoshimura²⁴⁵ a synthétisé des diénamides pour

²⁴⁴ S. J. Atkinson, P. E. Soden, D. C. Angell, M. Bantscheff, C. Chung, K. A. Giblin, N. Smithers, R. C. Furze, L. Gordon, G. Drewes, I. Rioja, J. Witherington, N. J. Parr, R. K. Prinjha, *MedChemComm*, **2014**, 5, 342–351

²⁴⁵ H. Wakamatsu, Y. Sasaki, M. Kawahata, K. Yamaguchi, Y. Yoshimura, *Synthesis*, **2018**, 50, 3467–3486

ensuite réussir des réactions de Diels-Alder sur ces substrats. Fort de ces résultats, nous avons souhaité réaliser une réaction de Diels-Alder sur notre diénamide par chauffage thermique.²⁴⁶

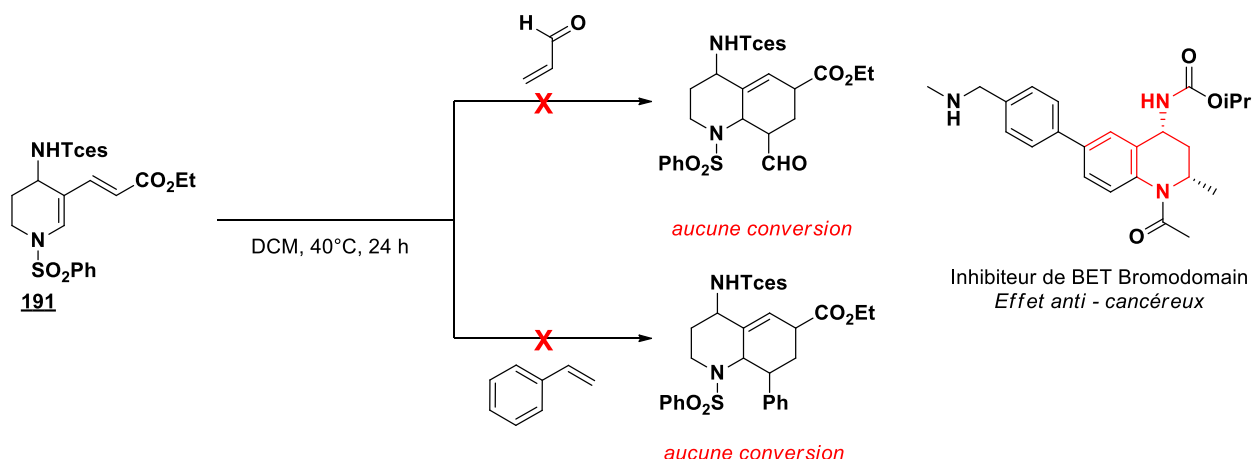


Schéma 197 : Cyclisation par réaction de Diels-Alder

Malheureusement, les deux modèles n'ont conduit à aucune conversion et seul le substrat a été récupéré. Il est possible que le diène soit peu accessible du fait de l'encombrement généré par le groupement phénylsulfonyl et par le sulfamate -NHTces.

Une autre possibilité de cyclisation était de former une liaison amide entre l'amine déprotégée et un dérivé d'acide, après réduction de la double liaison carbone - carbone. Malheureusement, la réduction de cette double liaison s'est révélée difficile. En effet, dans la littérature, la réduction sélective de la double liaison de l'accepteur n'a été réalisée qu'à partir d'énamides conjugués de type dihydroisoquinoline.²⁴⁷ Dans notre cas, l'utilisation de conditions d'hydrogénation en présence de H₂, et de Pd/C a conduit à la dégradation de la molécule. (**Schéma 198**).

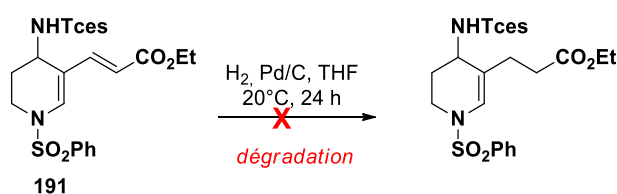


Schéma 198 : Réduction de la double liaison carbone-carbone

c. Synthèse de composés tri-aminés : C(sp³)-H – amination et oxyamidation

Enfin, le modèle aminé en position allylique à partir d'un énoylphosphate a conduit à une hydrolyse de ce dernier, permettant d'obtenir le lactame **185** aminé en position C₄. A partir de ce modèle il est donc envisagé de réduire le lactame pour obtenir l'énamide non-substitué en position C₂

²⁴⁶ M. Sánchez-Roselló, J. Miró, C. del Pozo, *Synthesis*, **2017**, 49, 2787–2802

²⁴⁷ B. Marabout, M. Sevrin, J. Froissant, brevet WO9800423, **1998**

et C₃, afin de réaliser la réaction d'oxyamidation dans les mêmes conditions que celle décrites dans le chapitre II (**Schéma 199**) :

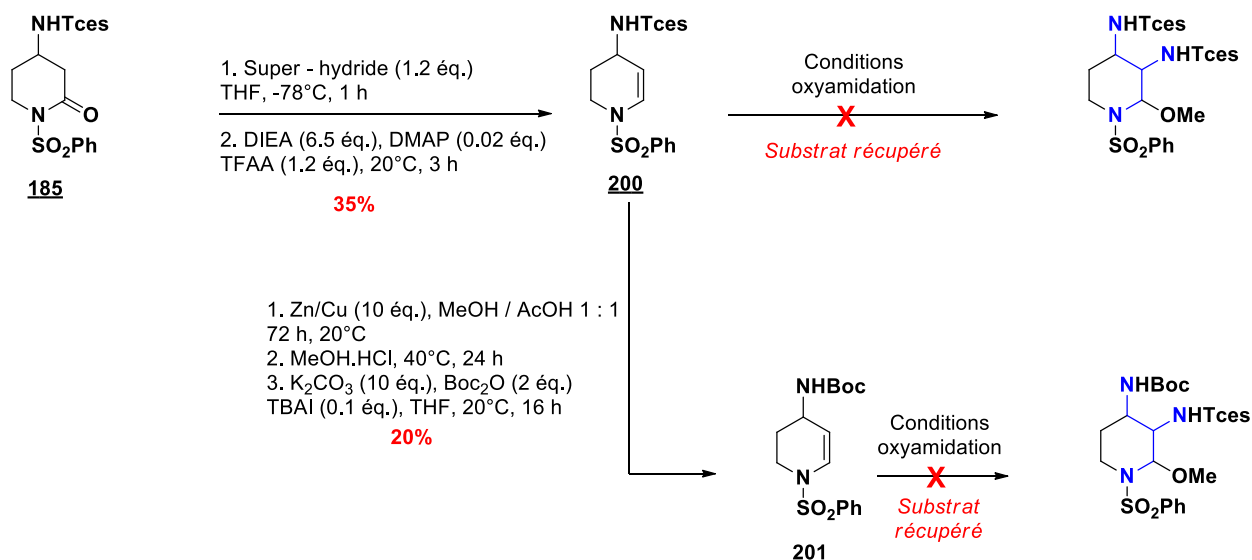


Schéma 199 : Synthèse de composés tri-aminés

Le lactame **185** est ainsi réduit en présence de Super - Hydride® avec un rendement modéré de 35%, l'énamide **200** ainsi obtenu est alors soumis aux conditions d'oxyamidation. Toutefois, aucune conversion n'est observée, et plus de 90% du substrat est récupéré. Il est possible que l'énamide soit trop encombré par la présence du sulfamate en position C₄. Le groupement sulfamate -Tces est alors remplacé par un groupement *tert*-butoxycarbonyle selon les mêmes conditions que celles décrites précédemment, en supposant que le groupement *tert*-butoxycarbonyle soit légèrement moins encombrant, cela permettant également de discriminer les deux groupements protecteurs après réaction d'oxyamidation. Malheureusement le même résultat est obtenu en récupérant majoritairement le substrat.

Par ailleurs, en utilisant à la fois ce résultat de C(sp³)-H amination sur un énoylphosphate et les résultats d'oxyamidation sur des endo-énamides, le but était d'appliquer cette réaction à l'imide de départ **21** substitué par un groupement éthyldiméthoxyphényle (**Schéma 200**). Cette approche permettrait alors d'obtenir un analogue d'une molécule bioactive, la Carmégliptine, un inhibiteur de dipeptidyl IV (**Figure 27**).^{248,249}

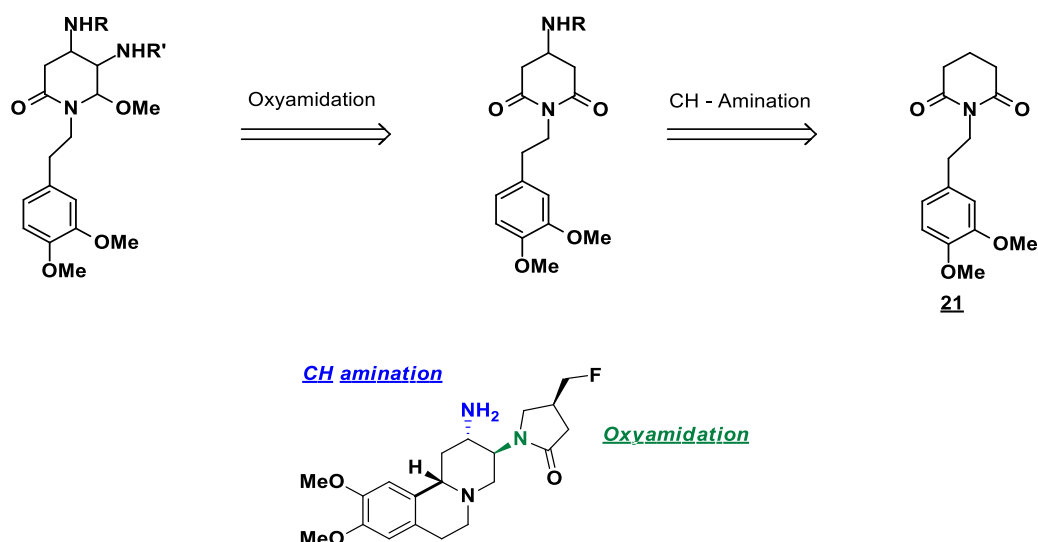
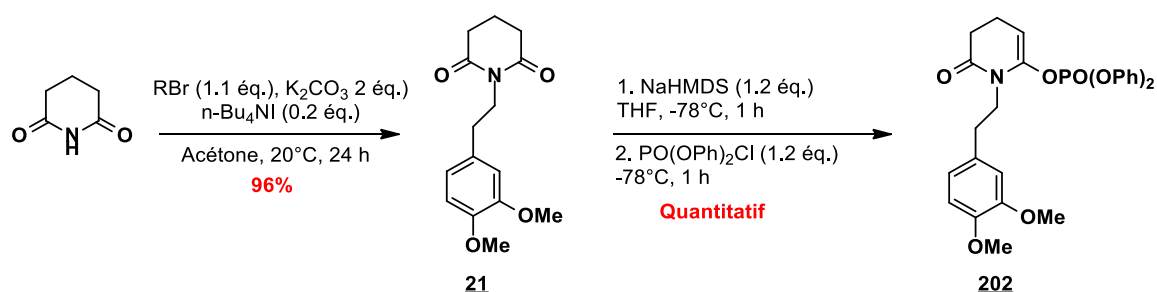


Schéma 200 : Rétrosynthèse d'un motif triaminé

La première voie de synthèse approchée fut la suivante (**Schéma 201**) : le glutarimide subit une *N*-alkylation par le 4-(2-bromoéthyl)-1,2-diméthoxybenzène en milieu basique et conduit au produit attendu avec un excellent rendement de 96%. Après déprotonation de cet imide, l'énolate formé réagit par attaque nucléophile sur le chlorophosphate de diphenyle pour donner l'énol phosphate, peu stable. Bien que ce dernier s'obtienne aisément ; une fois mis en conditions d'amination de liaison C(sp³)-H, le produit attendu n'est pas formé et l'imide de départ est principalement récupéré par hydrolyse.



²⁴⁸ 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, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 1109–1113

²⁴⁹ S. Abrecht, J.-M. Adam, U. Bromberger, R. Diodone, A. Fettes, R. Fischer, V. Goeckel, S. Hildbrand, G. Moine, M. Weber, *Org. Process Res. Dev.*, **2011**, 15, 503–514

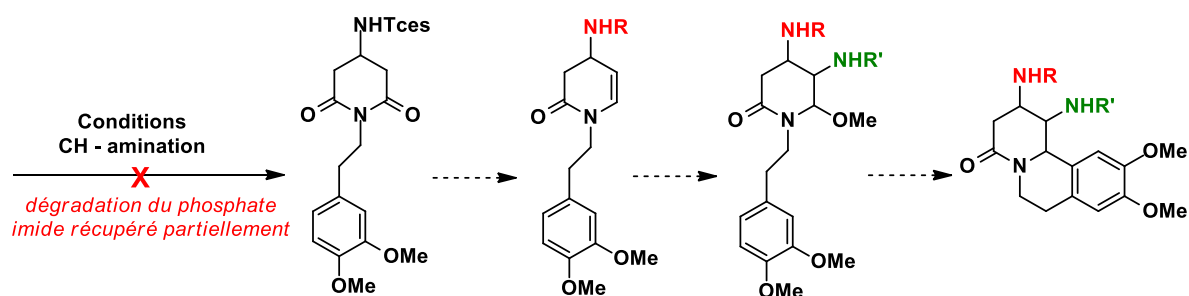


Schéma 201 : Première voie de synthèse envisagée

Une alternative fut de passer par l'énol triflate, plus stable que l'énolphosphate. Malheureusement, dans ce cas aucune conversion n'a pu être observée. Ces intermédiaires sont sans doute trop instables et se dégradent au cours du temps ; de plus la réaction d'amination est effectivement défavorable sur un endo-énamide.

De ce fait, une deuxième option consistait à cycliser dans un premier temps à partir de l'imide partiellement réduit en lactame selon un protocole décrit dans la littérature sur du glutarimide,²⁵⁰ pour former l'énolphosphate (ou l'énol triflate) suivi d'une réaction de C(sp³)-H amination (**Schéma 202**), en supposant que le phosphate soit plus stable sur une structure polycyclique.

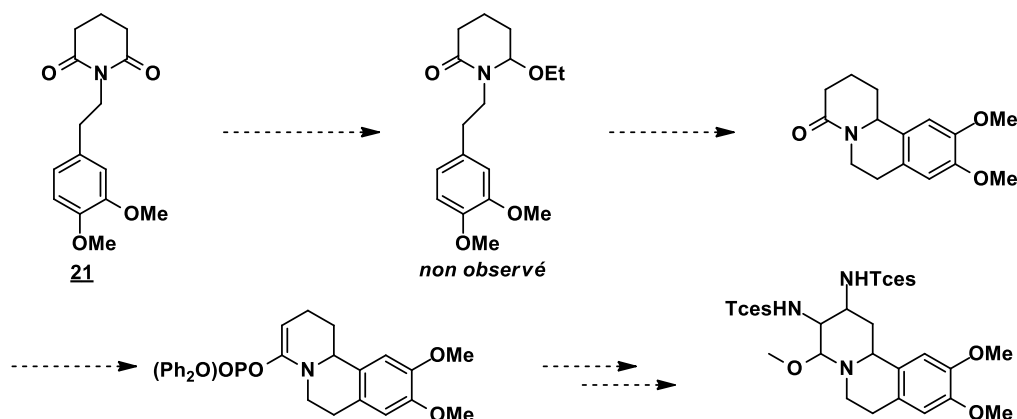


Schéma 202 : Deuxième voie de synthèse envisagée

Néanmoins, nous n'avons pas obtenu le lactame correspondant après réduction, mais les deux liaisons carbonyles ont été réduites et l'amino-alcool a été obtenu (**Schéma 203**). Ce dernier a été agité en milieu acide pour réaliser la cyclisation, mais cette dernière n'a pas fonctionné.

²⁵⁰ W. F. J. Karstens, D. Klomp, F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5123–5130

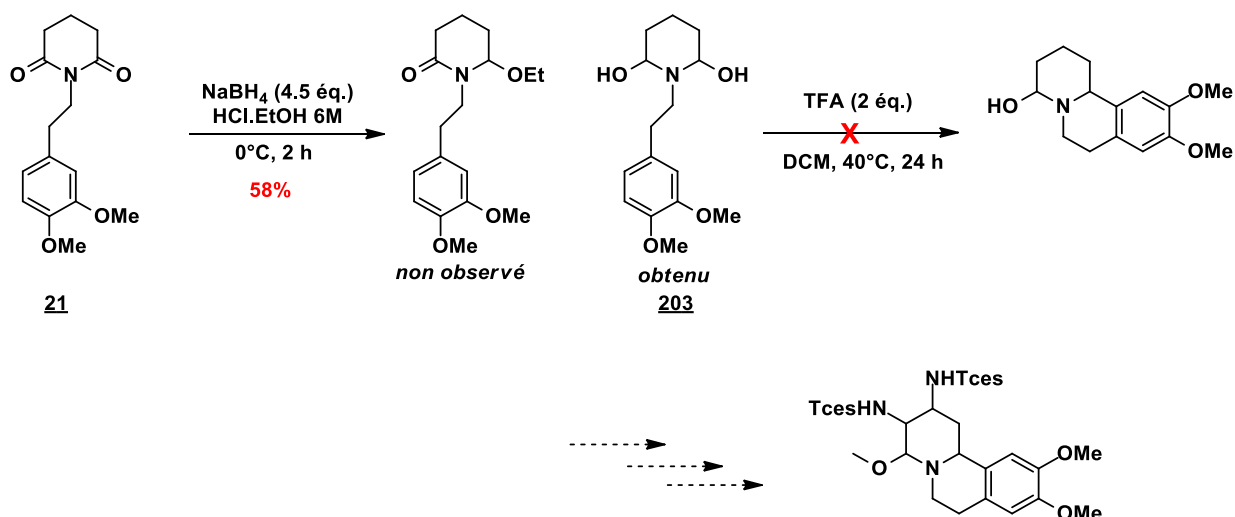


Schéma 203 : Schéma réactionnel réalisé

La post-fonctionnalisation de ces produits n'est donc pas triviale. Par ailleurs, les fonctions insérées en position C_2 ou C_3 avant la $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ amination peuvent être exploitées selon les besoins : réductions des fonctions nitro et cyano, réactions de couplage de Sonogashira sur les alcynes ou couplages peptidiques à partir de l'ester, ou encore réactions d'addition 1,4 sur les accepteurs de Michael.

Ayant obtenu de très bons résultats pour cette nouvelle méthodologie autant en achiral qu'en version diastéréosélective, l'objectif a été de continuer à travailler sur des méthodes d'amination de liaisons C-H d'énamides, mais cette fois – ci de manière intramoléculaire. En l'occurrence, une première approche a été la préparation d'énamides possédant une fonction précurseur de nitrènes, pour observer par la suite leur réactivité dans des conditions oxydantes et en présence de rhodium.

7. Approche d'une réaction d'amination intramoléculaire d'énamides

Le but fut tout d'abord de synthétiser des énamides porteurs d'un précurseur de nitrènes, puis de les mettre en condition d'amination et d'observer la réactivité hypothétique (**Schéma 204**) :

- Soit par insertion du nitrène en position C_4 selon une réaction de $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ amination allylique qui conduirait à un bicycle
- Soit par addition du nitrène sur la double liaison carbone - carbone de l'énamide selon une réaction d'oxyamidation, qui conduirait à un composé spirannique.
- Par ailleurs, la présence d'une double ou triple liaison additionnelle pourrait également être réactive et permettrait d'accéder à une diversité moléculaire.

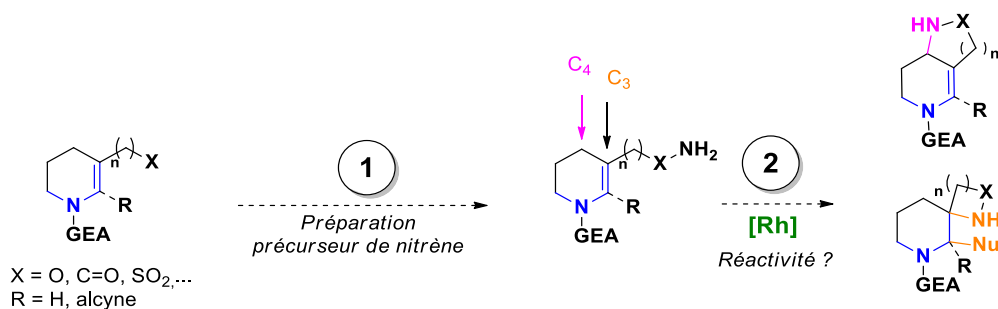


Schéma 204 : Amination ou oxyamidation intramoléculaire d'énamides

Dans un premier temps, la synthèse des précurseurs de nitrènes, de type sulfamate, a été entreprise selon des protocoles décrits dans la littérature (**Schéma 205**) où des alcools aliphatiques ou des phénols réagissent avec du chlorure de sulfamoyle formé *in situ* en présence de chlorosulfonyl isocyanate²⁵¹

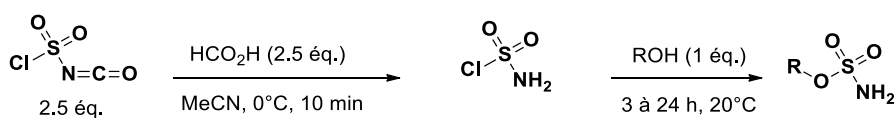
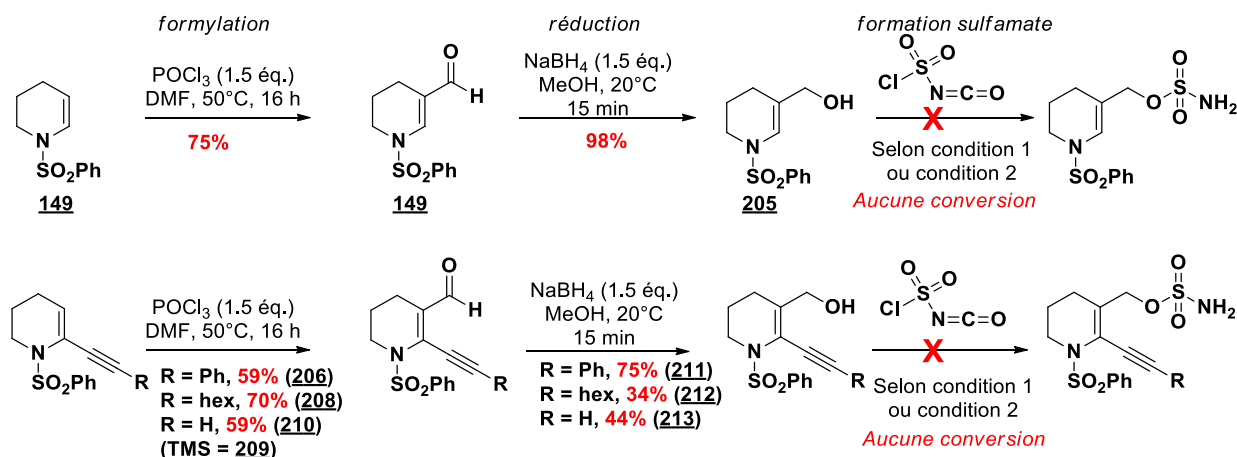


Schéma 205 : Synthèse des sulfamates

A partir d'énamides substitués ou non en position C₂, nous avons appliqué cette méthodologie pour synthétiser les sulfamates correspondants (**Schéma 206**).

²⁵¹ K. Williams Fiori, J. J. Fleming, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 4349–4352



Conditions pour la pr\u00e9paration du sulfamate :

- Condition n\u00b01 :

1. ClSO₂NH₂ dans MeCN (pr\u00e9par\u00e9 avec acide formique (2.5 \u00e9q.) et isocyanate (2.5 \u00e9q.))
2. Substrat, DMA
3. Ajout de 1. dans 2.
3 \u00e0 24 h, 20\u00b0C

- Condition n\u00b02 :

1. Substrat, NaH (1.1 \u00e9q.), DMF anhydre, 0\u00b0C, 1 h
2. pyridine (1 \u00e9q.)
3. ClSO₂NH₂ dans MeCN (pr\u00e9par\u00e9 avec acide formique (2.5 \u00e9q.) et isocyanate (2.5 \u00e9q.))
3 \u00e0 24 h, 20\u00b0C

Sch\u00e9ma 206 : Synth\u00e8se d'\u00e9namides porteurs d'un groupement sulfamoyle

Apr\u00e8s synth\u00e8se de l'\u00e9namide substitu\u00e9 ou non selon des protocoles d\u00e9crits pr\u00e9c\u00e9demment, celui-ci est formyl\u00e9 en pr\u00e9sence de dim\u00e9thylformamide et de trichlorure de phosphore pour fournir les ald\u00e9des **149**, **206** \u00e0 **210** avec de bons rendements. L'ald\u00e9de est ensuite r\u00e9duit en alcool en pr\u00e9sence de borohydrure de sodium avec des rendements mod\u00e9r\u00e9s \u00e0 excellents. Cet alcool allylique est ensuite mis en conditions 1 ou 2 d\u00e9crites ci-dessus pour obtenir le sulfamate : le chlorure de sulfamoyle est form\u00e9 *in situ* comme d\u00e9crit ci-dessus (**Sch\u00e9ma 206**) par action de l'acide formique sur le chlorosulfonyl isocyanate. Toutefois, aucune formation du produit n'est observ\u00e9e et l'alcool est principalement r\u00e9cup\u00e9r\u00e9. Pourtant l'interm\u00e9diaire chlorure de sulfamoyle, ClSO₂NH₂, est bien form\u00e9 \u00e0 partir de l'isocyanate et d'acide formique, puisque la formation d'un solide blanc identique \u00e0 celui d\u00e9crit dans la litt\u00e9rature est observ\u00e9e. Par ailleurs, en essayant les conditions r\u00e9actionnelles sur un alcool simple d\u00e9j\u00e0 d\u00e9crit, le sulfamate est bien obtenu, permettant de conclure que l'absence de conversion est due au substrat.

Ainsi nous avons souhaité observer si la modification du motif énamide avait une influence sur la réaction de sulfamoylation de l'alcool, en utilisant l'endo-énamide **214**, et des indoles protégés par un groupement tert-butoxycarbonyl (**Schéma 207**). Toutefois, comme précédemment, aucune conversion n'a été constatée que ce soit dans les conditions n°1 ou n°2. Finalement, le noyau n'a sans doute que peu d'influence sur la réaction, et il semble que ce soit plutôt la nature de l'alcool. En effet, des alcools allyliques ont à chaque fois été utilisés, ce qui pourrait être la cause de ce problème, puisque que dans la littérature, la plupart des alcools utilisés sont des phénols ou des alcools aliphatiques.

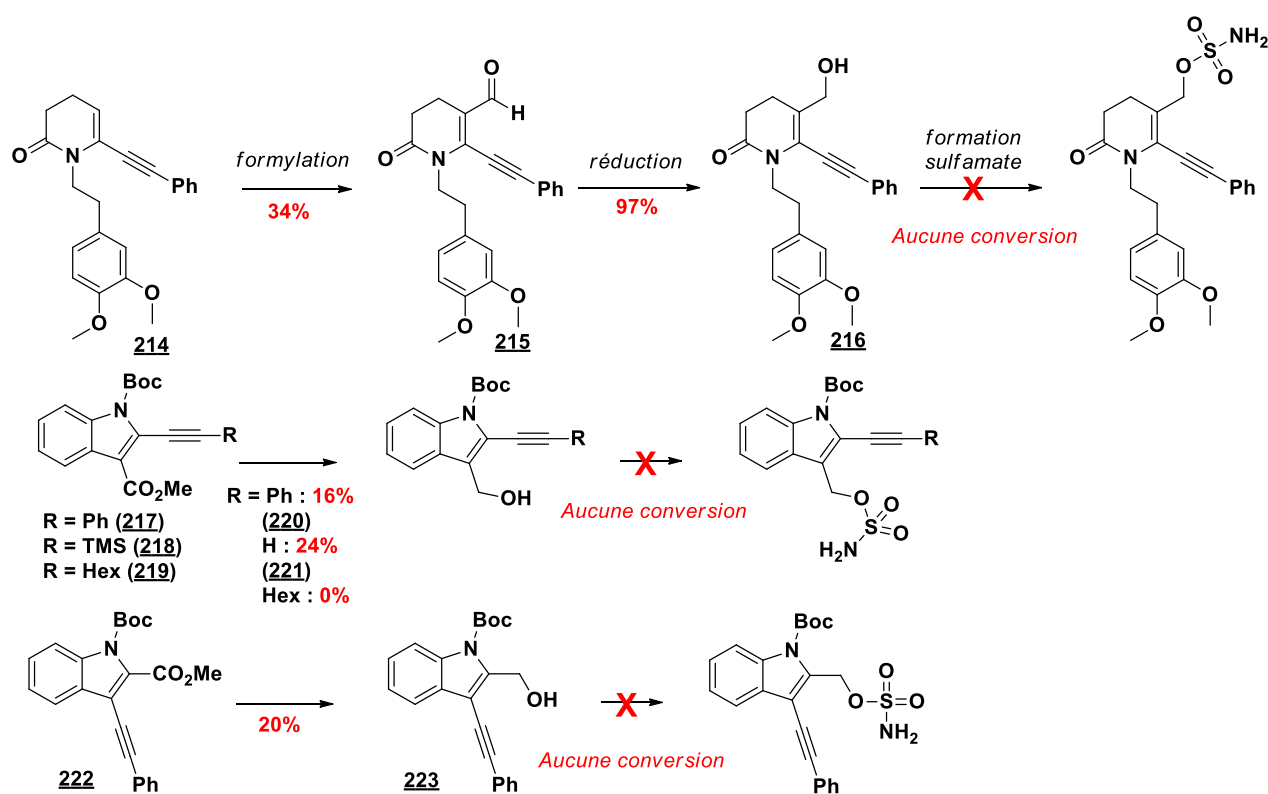


Schéma 207 : Essais de synthèse d'indoles porteurs d'un groupement sulfamoyle

De ce fait, la préparation d'alcools aliphatiques d'une chaîne plus longue a été entreprise (**Schéma 208**) :

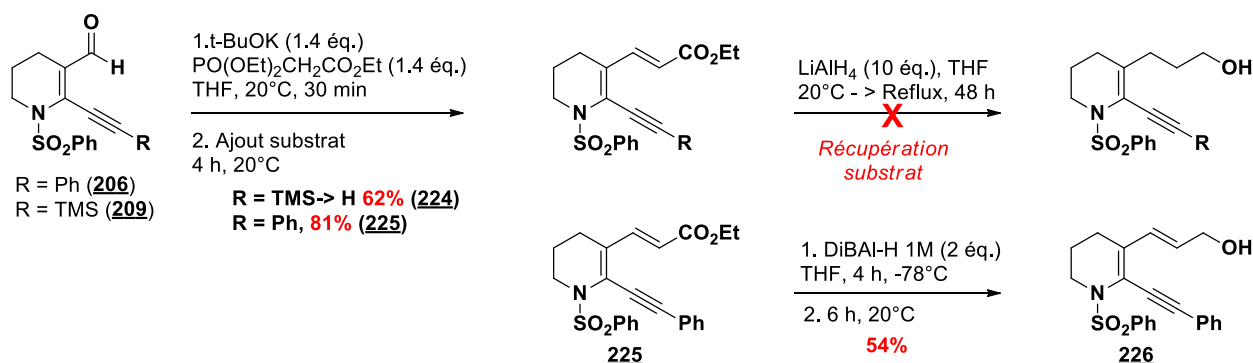


Schéma 208 : Préparation d'alcool aliphatique

Selon une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons, l'ester vinylique est obtenu avec de bons rendements à partir des aldéhydes **206** et **209**. Puis, cet ester vinylique est agité en présence de tétrahydruroaluminate de lithium dans le but d'obtenir le produit réduit. Toutefois, il n'a pas été possible de réduire cette fonction même en utilisant un large excès d'agent réducteur (jusqu'à dix équivalents) et en chauffant au reflux du tétrahydrofurane. En outre, en utilisant l'hydruide de diisobutylaluminium (DiBAL-H), seul l'ester est réduit, ce qui conduit encore une fois à un alcool allylique sur lequel la réaction de sulfamoylation ne fonctionne pas.

La réduction de cet ester vinylique très conjugué posant un problème, la synthèse d'un autre composé issu de la réaction de Wittig, et qui serait plus facile à réduire, a été mise en œuvre (**Schéma 209**) :

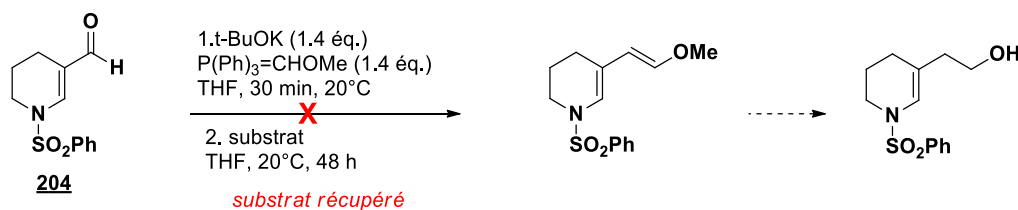


Schéma 209 : Réaction de Wittig sur un aldéhyde

Etonnement, la réaction de Wittig n'a pas fonctionné à partir de l'aldéhyde **204**, et celui-ci est intégralement récupéré. Finalement cette réaction n'est pas réitérée, car une méthode développée en parallèle au sein de l'équipe²⁵² consistant à insérer un ester en position C₃ d'un énamide, a permis d'obtenir l'alcool aliphatique désiré (**Schéma 210**).

²⁵² S. Bertho, thèse de chimie organique, Université d'Orléans, **2018**

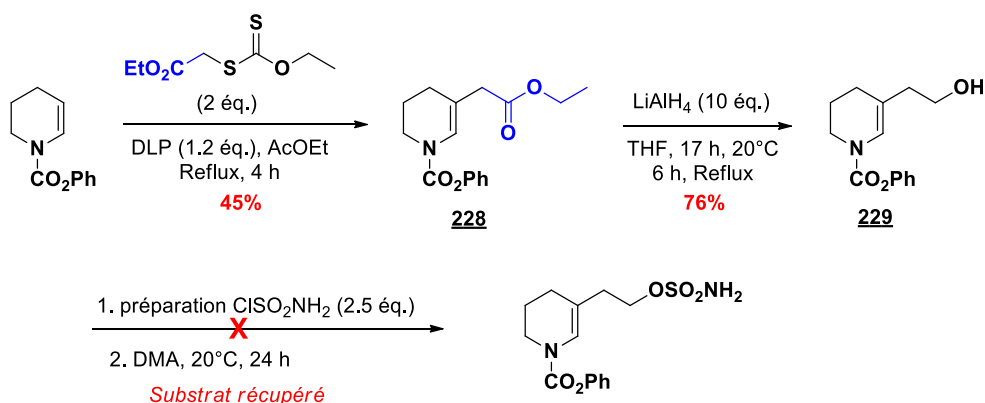


Schéma 210 : Essais de synthèse d'un sulfamate à partir d'un alcool aliphatique

En condition radicalaire, en utilisant du peroxyde de lauroyle (DLP) et le xanthate correspondant, la fonction ester est insérée en position C₃ de l'énamide protégé par un carbamate. Celui – ci est réduit difficilement en utilisant des conditions fortes, avec un large excès de tétrahydruroaluminate de lithium (10 éq.) au reflux du tétrahydrofurane, puis l'alcool aliphatique est mis à réagir dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. Néanmoins, des résultats décevants sont obtenus, à savoir l'absence de produit attendu et l'isolation majoritaire du substrat, malgré l'utilisation de solvants secs (séchés sur tamis moléculaire activé) et sous argon pour éviter la dégradation du chlorure de sulfamoyle.

Il n'est donc pas si simple de préparer un énamide possédant un sulfamate sur une chaîne aliphatique, malgré l'utilisation de conditions décrites dans la littérature sur plusieurs types d'alcools (aliphatique, phénol)²⁵³ et en utilisant des conditions anhydres pour éviter la dégradation des réactifs.

En parallèle, quelques essais ont été mis en œuvre pour insérer d'autres fonctions aminées plutôt qu'un sulfamate sur les énamides. En l'occurrence, la préparation d'un carbamate²⁵⁴ ou encore d'un amide²⁵⁵ selon des conditions décrites dans la littérature a été envisagée (**Schéma 211**). La synthèse des carbamates est décrite par l'équipe de Beller à partir de différents alcools (aliphatique, benzylique, phénol, allylique). La synthèse d'amide est écrite par l'équipe de Chakraborty à partir d'une variété d'aldéhydes (aromatiques, allyliques, aliphatiques). Fort de ces résultats, nous avons appliqué ces conditions à partir des énamides 205 et 209.

²⁵³ H. Saeidian, M. Abdoli, Z. Mirjafary, *Synthesis*, **2015**, 47, 1057-1075

²⁵⁴ M. Peña-López, H. Neumann, M. Beller, *ChemSusChem*, **2016**, 9, 2233–2238

²⁵⁵ R. R. Gowda, D. Chakraborty, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 12, 2226–2229

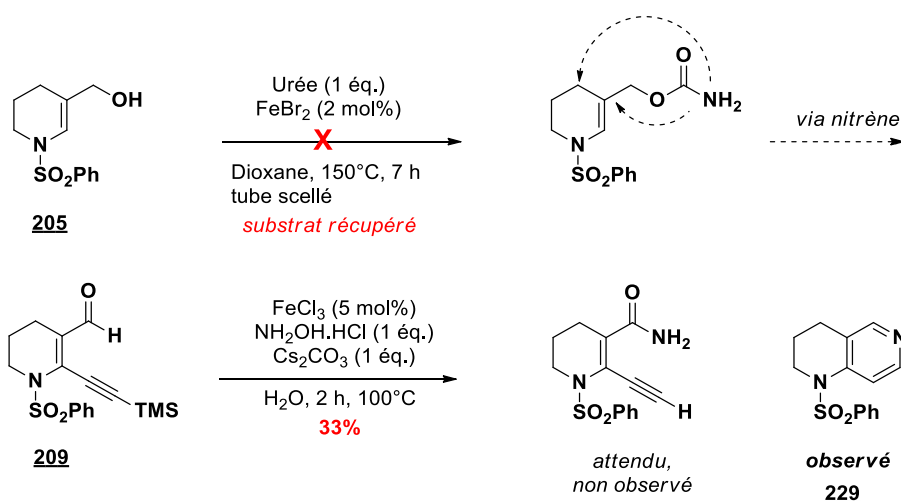


Schéma 211 : Préparation de carbamate ou d'amide

Dans le premier cas, l'alcool est mis en présence d'urée et d'un catalyseur au fer (II) à haute température dans le but d'obtenir le carbamate correspondant. Malheureusement dans notre cas, aucune formation du produit n'est observée. Dans le deuxième cas, des conditions décrivent la transformation d'un aldéhyde en amide à partir d'hydroxylamine et d'une catalyse au fer en conditions basiques. Toutefois, la présence d'une base a déprotégé l'alcyne, puis cet alcyne vrai a réagi avec l'amide formé *in situ*. Enfin, après déshydratation et aromatisation du cycle formé, un bicyclic de type tétrahydro-naphtyridine a été obtenu au lieu de l'amide attendu. Ce noyau est déjà décrit dans la littérature²⁵⁶ et est présent dans des molécules bioactives à activités anti-cancéreuses ou antimicrobiennes entre autres. Par ailleurs, la réactivité entre un amide et un alcyne est décrite dans la littérature, et notamment dans un brevet où ils observent la formation du lactame correspondant.²⁵⁷ Dans notre cas, en chauffant à 100°C dans l'eau, une déshydratation s'est produite conduisant au produit observé.

Finalement, la préparation d'amine primaire a été envisagée. Ces amines, transformées ensuite en urées, pourraient être utilisées comme précurseur de nitrène.

La première approche a consisté à réaliser une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons sur l'aldéhyde **209** afin d'obtenir le composé vinylycyano **230** avec un rendement modéré de 57%. Puis, malgré des conditions fortes de réduction, aucune conversion n'a été observée pour l'obtention de l'amine (**Schéma 212**). Cela est sans doute dû à la conjugaison importante avec le reste du système.

²⁵⁶ P. Bharath Kumar Reddy, K. Ravi, K. Mahesh, P. Leelavathi, *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 45, 4039-4043

²⁵⁷ H.-P. Buchstaller, D. Dorsch, brevet WO2015169421, **2015**

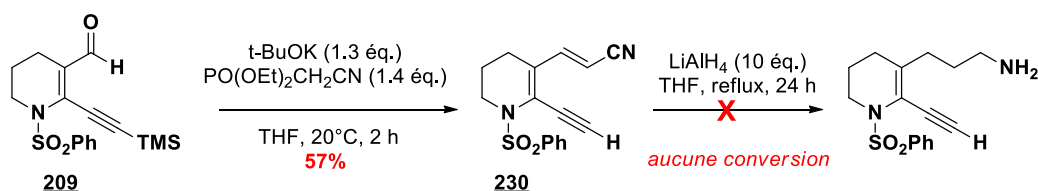


Schéma 212 : Réduction d'un vinyldcyano

La deuxième approche, *via* un couplage de Mitsunobu sur l'alcool préparé comme précédemment, a permis d'introduire une amine secondaire sur la molécule avec un rendement modéré de 52%. Puis, la déprotection du phtalimide a été réalisée en présence d'hydrazine (Schéma 213). Bien que l'amine ait été déprotégée, l'alcyne vrai a également été réduit de manière surprenante en présence d'hydrazine. La réaction ayant été en contact avec l'air, une oxydation de l'hydrazine a pu conduire à l'imide correspondant, qui est un agent réducteur connu pour réduire les liaisons insaturées.

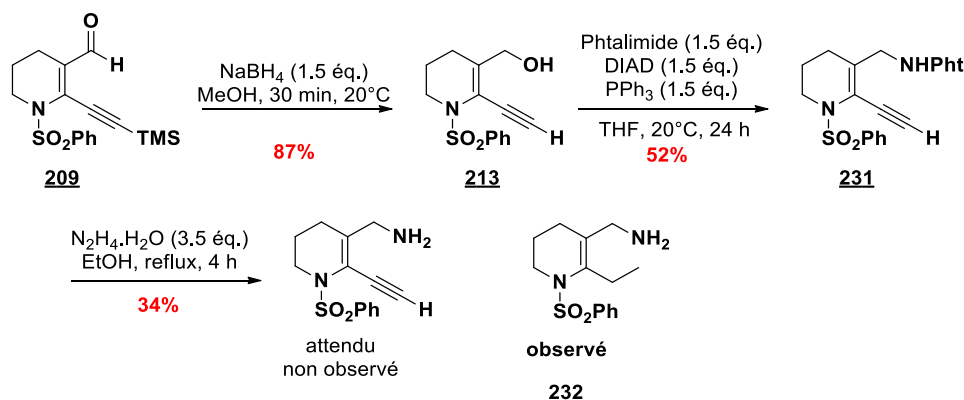


Schéma 213 : Obtention d'une amine par déprotection d'un phtalimide

En conclusion, nous n'avons pu évaluer l'amination intramoléculaire car la préparation des composés nécessaires à cette étude n'a pas été possible. Plusieurs approches ont été testées sans succès, puisque nous avons observé soit une trop grande stabilité de nos produits, soit des réactivités secondaires.

Cependant quelques résultats intéressants ont été obtenus, et il faudra donc investiguer d'autant plus ces différentes réactions pour réussir à obtenir des sulfamates, carbamates ou autre précurseur de nitrènes.

III. Conclusion et perspectives

Alors que les réactions d'amination de liaisons C(sp³)-H se sont vraiment développées depuis seulement une vingtaine d'années, elles ont été beaucoup étudiées selon un aspect intramoléculaire dans un premier temps, limitant ainsi les réactions secondaires. Par la suite, l'aspect intermoléculaire

a été étudié, où des problèmes de chimiosélectivité pouvaient être observés du fait de la compétition entre l'insertion de liaison C(sp³)-H et l'aziridination de liaisons C(sp²)-H.

Via le développement de nombreux catalyseurs, et notamment au rhodium (II) avec le Rh₂(esp)₂ par l'équipe de Du Bois, l'amination intermoléculaire de liaisons C(sp³)-H a conduit à de très bons résultats avec une haute chimiosélectivité sur différentes positions : benzylique, allylique, aliphatique ou même sur des liaisons C(sp²)-H ; et sur une diversité de substrats.

Fort des résultats de la littérature, et à partir de ceux obtenus au laboratoire, nous avons développés la réaction de C(sp³)-H amination allylique d'énamides substitués en position C₂ ou C₃ en utilisant des conditions de Du Bois (Rh₂(esp)₂ et NH₂Tces). Cela a permis de constituer une petite bibliothèque de molécules stables, dont la diversité est issue du substituant présent sur la double liaison carbone-carbone de l'énamide, mais également du sulfamate que l'on peut insérer. Malgré une post-fonctionnalisation complexe, ces molécules peuvent être modulées selon le substituant que l'on introduit au préalable. Il serait également intéressant d'essayer la réaction sur des énamides présents dans des molécules plus complexes. Par ailleurs, nous avons développé l'amination diastéréosélective de liaisons C(sp³)-H allyliques d'énamides en utilisant un rhodium chiral, le Rh₂(S-nta)₄, en association avec un sulfonimidamide chiral, le NH₂S*. Cette méthode très efficace a permis d'obtenir les produits avec d'excellents rendements, une chimiosélectivité et une diastéréosélectivité totales.

En parallèle, une étude a été menée pour observer la réactivité des énamides selon des conditions d'amination intramoléculaire de liaisons C - H. Cependant, nous avons constaté que la préparation de ce type de réactif est non triviale à partir d'énamide : la réactivité de l'alcool, la stabilité du substrat ou encore les réactions secondaires sont d'autant de problèmes à contourner pour réussir à obtenir les précurseurs attendus.

Conclusion générale

Connaissant l'intérêt croissant des énamides depuis quelques années maintenant, de nombreuses équipes travaillent désormais sur ce support de choix qui permet une diversité de fonctionnalisation sur plusieurs positions. Ces énamides sont des outils moléculaires stables, en comparaison des énamines, et sont également présents dans des molécules naturelles et/ou bioactives. Ainsi, outre l'intérêt de pouvoir les synthétiser, la possibilité de les fonctionnaliser avec une complète chimiosélectivité s'avère être très utile pour accéder à la diversité moléculaire ou pour réaliser des fonctionnalisations tardives sur des molécules complexes.

En outre, l'ubiquité de l'azote dans le monde du vivant et donc en chimie médicinale rend les fonctions azotées particulièrement importantes dans ce domaine. Ainsi, les méthodologies permettant de réaliser des liaisons C-N se sont grandement développées afin de fonctionnaliser des positions difficiles d'accès, de manière chimiosélective et régiosélective. De même, le développement de méthodes asymétriques est primordial pour la formation de centres chiraux et pour obtenir des molécules optiquement pures.

En accord avec les objectifs actuels de la recherche en chimie organique et notamment en méthodologie pour accéder à une stratégie de synthèse idéale, notre équipe a développé plusieurs méthodes de fonctionnalisation métallocatalysée de liaisons C(sp²)-H d'énamides. Dans cette optique de toujours exploiter le potentiel des énamides, un premier objectif de cette thèse fut d'augmenter la diversité moléculaire à partir d'une méthodologie efficace et rapide dont l'étape – clé est une réaction d'oxyamidation de la double liaison carbone – carbone d'énamides non substitués par transfert de nitrène catalysé par le rhodium (II). La diversité, introduite au préalable par une fonctionnalisation de l'azote de l'énamide, a été exploitée afin d'obtenir des composés polycycliques originaux comportant un motif 1,2-diaminé.

Ce premier projet a ainsi permis d'élargir le champ d'application de la réaction d'oxyamidation à des endo-énamides avec une complète chimio- et régiosélectivité, et une très haute diastéréosélectivité en faveur du composé *trans*. Ces produits 1,2 diaminés présentent différentes fonctions chimiques pouvant être utilisées dans des réactions de post-fonctionnalisation, et nous avons exploité en particulier l'électrophilie de la position C₂ *via* un intermédiaire ion iminium afin de cycliser et d'obtenir une diversité de composés polycycliques 1,2 – diaminés. La méthode a également été développée en séquentiel et de façon monotope, bien qu'elle soit moins rapide. Enfin, le développement d'une oxyamidation énantiosélective a été étudiée, mais n'a abouti qu'à des excès énantiomériques à peine supérieur à 55%. Cela n'est donc pas encore exploitable, mais les observations sont plutôt prometteuses et il restera donc à approfondir cette étude afin d'en déterminer les conditions optimales.

Le deuxième objectif de cette thèse est issu d'une réaction inattendue de la réaction d'oxyamidation, et qui a permis de réaliser une insertion de nitrène sur la liaison $C(sp^3)-H$ allylique d'énamides substitués en position C_2 ou C_3 en présence d'un catalyseur au rhodium (II). Ainsi, nous avons développé une méthode d'amination allylique d'énamides, jamais réalisé auparavant sur ce type de squelette, et permettant d'accéder à des motifs 1,3-diaminés. Cette méthode douce et catalytique tolère une variété de fonctions (aryles, hétérocycles, alcyne, ester) ce qui en fait un outil intéressant pour l'amination d'énamides substitués complexes. Toutefois, cette méthode présente quelques limitations concernant la nature du groupement protecteur de l'énamide, la taille du cycle ou encore l'encombrement stérique et les effets électroniques des substituants autour de la position allylique. Malgré ces limitations, nous avons réussi à appliquer cette méthode dans des conditions diastéréosélectives et avec d'excellents rendements.

Enfin, nous avons investigué sur la préparation d'énamides porteurs d'un précurseur de nitrène dans le but de réaliser des réactions d'amination intermoléculaire de liaisons $C(sp^2)=C(sp^2)$ ou $C(sp^3)-H$. Nous désirions étudier la chimiosélectivité de la réaction selon différents critères tels que la longueur de la chaîne porteuse du précurseur de nitrènes ou la nature des substituants présents sur l'énamide. De nombreuses méthodes ont été utilisées pour préparer des sulfamates, des carbamates ou encore des amides. Toutefois, nous avons constaté que cela n'est pas si trivial, et que la réactivité induite par le noyau énamide rend la préparation de ces précurseurs plus compliquée. La synthèse d'énamides porteurs d'amine a également été proposée, mais s'est avérée difficile du fait de l'importante stabilité des produits (réduction impossible, ou dégradation) et des réactions secondaires observées. Finalement, il sera nécessaire d'approfondir les recherches pour déterminer des conditions permettant d'obtenir ce type de précurseur.

En conclusion, nous avons réussi à développer deux méthodologies aux conditions réactionnelles quasi identiques, à partir d'énamides substitués ou non, et conduisant de manière sélective à des composés 1,2 ou 1,3 – diaminés. Une bibliothèque de petites molécules a été réalisée, et notamment des composés chiraux grâce à des conditions optimisées, ainsi que des molécules azotées polycycliques variées offrant une diversité moléculaire pertinente (**Schéma 214**).

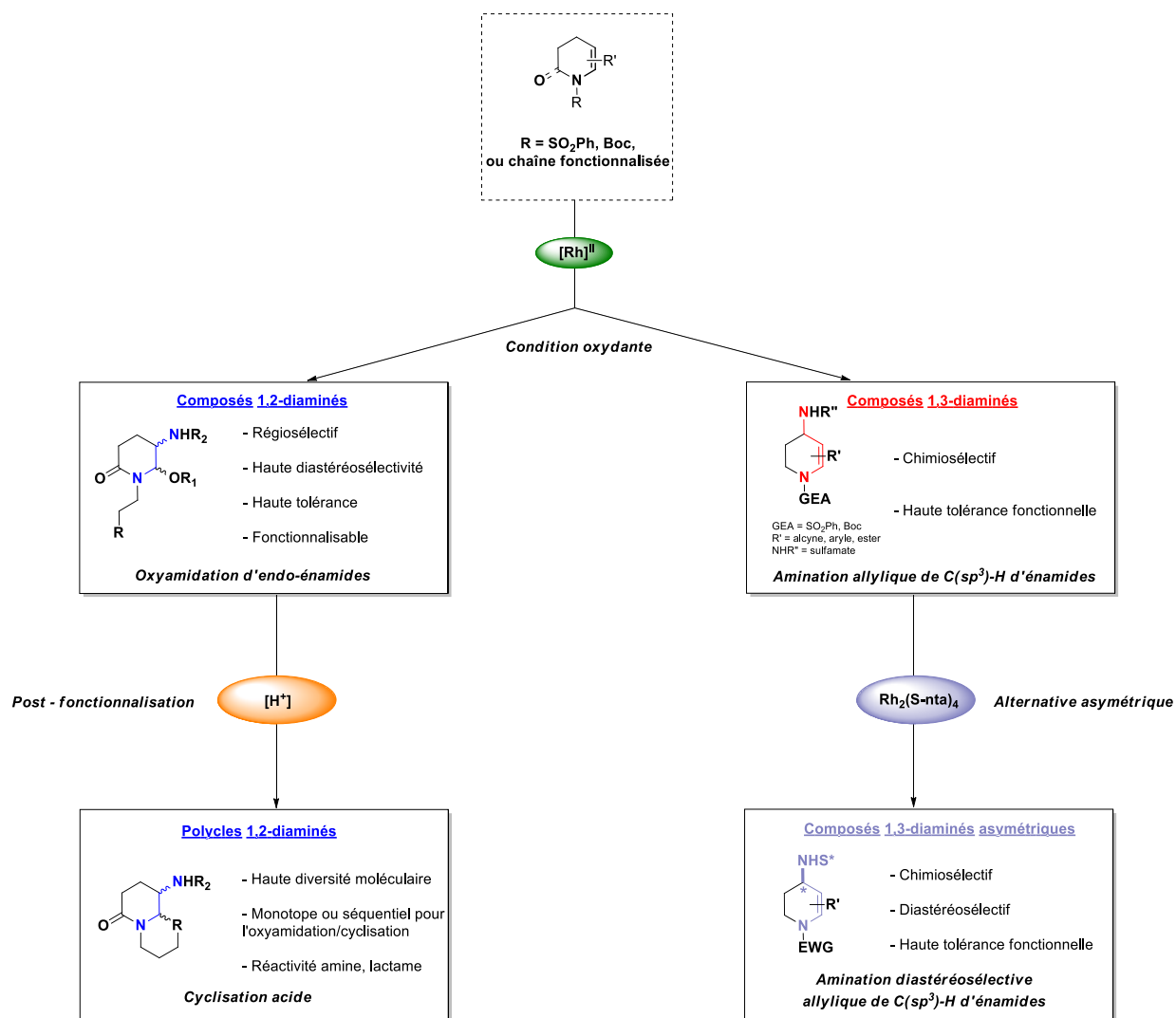


Schéma 214 : Bilan de la réactivité d'énamides substitués ou non par transfert de nitrènes catalysé par le rhodium (II)

Références bibliographiques

- [1] "Planetoscope - Statistiques : Espérance de vie dans le monde," can be found under <https://www.planetoscope.com/mortalite/1932-esperance-de-vie-dans-le-monde.html>, **2018**.
- [2] V. Kontis, J. E. Bennett, C. D. Mathers, G. Li, K. Foreman, M. Ezzati, *The Lancet* **2017**, 389, 1323–1335.
- [3] "La durée de vie dans le monde," can be found under <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/focus/la-duree-de-vie-dans-le-monde/>, **2014**.
- [4] "Drug Innovation - Novel Drug Approvals for 2018," can be found under <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm592464.htm>, **2018**.
- [5] J. de Ruyck, G. Brysbaert, R. Blossey, M. F. Lensink, *Adv. Appl. Bioinforma. Chem. AABC* **2016**, 9, 1–11.
- [6] "Chimiothèque Nationale - Présentation," can be found under <http://chimiotheque-nationale.cn.cnrs.fr/?Presentation>, **2018**.
- [7] W. R. J. D. Galloway, A. Isidro-Llobet, D. R. Spring, *Nat. Commun.* **2010**, 1, 80.
- [8] K. M. G. O'Connell, W. R. J. D. Galloway, D. R. Spring, in *Divers.-Oriented Synth.* (Ed.: A. Trabocchi), **John Wiley & Sons, Inc.**, Hoboken, NJ, USA, **2013**, 1–26.
- [9] "Réglementation sur les médicaments - Ministère des Solidarités et de la Santé," can be found under <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/>, **2016**.
- [10] "Bonnes pratiques de laboratoire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé," can be found under [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/(offset)/3), **2018**.
- [11] N. Vargesson, *Birth Defects Res.* **2015**, 105, 140–156.
- [12] V. K. Ahluwalia, M. Kidwai, in *New Trends Green Chem.*, **Springer, Dordrecht**, **2004**, 5–14.
- [13] E. L. Miller, *J. Midwifery Womens Health* **2002**, 47, 426–434.
- [14] D. T. Manallack, *Perspect. Med. Chem.* **2007**, 1, 25–38.
- [15] M. Iriti, F. Faoro, *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, 10, 3371–3399.
- [16] P. Tfelt-Hansen, P. R. Saxena, C. Dahlöf, J. Pascual, M. Láinez, P. Henry, H. Diener, J. Schoenen, M. D. Ferrari, P. J. Goadsby, *Brain J. Neurol.* **2000**, 123 (Pt 1), 9–18.
- [17] O. Arihan, M. Boz, A. B. Iskit, M. Ilhan, *J. Ethnopharmacol.* **2009**, 125, 274–278.
- [18] R. B. Barlow, J. T. Hamilton, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1962**, 18, 543–549.
- [19] P. Gayral, *Rev. Hist. Pharm.* **1989**, 77, 175–184.
- [20] J. Costentin, *PSN* **2010**, 8, 182–186.
- [21] M. Pistone, C. Sanguineti, A. Federici, F. Sanguineti, P. Defilippi, F. Santolini, G. Querzé, P. C. Marchisio, P. Manduca, *Cell Biol. Int.* **1996**, 20, 471–479.
- [22] R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7785–7811.
- [23] Q. Xu, H. Xie, E.-L. Zhang, X. Ma, J. Chen, X.-C. Yu, H. Li, *Green Chem.* **2016**, 18, 3940–3944.
- [24] P. R. Carlier, K. M. Lo, M. M.-C. Lo, I. D. Williams, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7511–7517.
- [25] W. H. Carothers, G. A. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, 47, 3051–3057.
- [26] M. Szostak, B. Sautier, M. Spain, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1092–1095.
- [27] L. Benati, G. Bencivenni, R. Leardini, D. Nanni, M. Minozzi, P. Spagnolo, R. Scialpi, G. Zanardi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2499–2502.
- [28] C. S. Hamilton, J. F. Morgan, in *Org. React.*, **American Cancer Society**, **2011**, 415–454.
- [29] M. Orlandi, F. Tosi, M. Bonsignore, M. Benaglia, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3941–3943.
- [30] C. S. Keenan, S. S. Murphree, *Synth. Commun.* **2017**, 47, 1085–1089.
- [31] S. Sun, Z. Quan, X. Wang, *RSC Adv.* **2015**, 5, 84574–84577.
- [32] L. Pehlivan, E. Méta, S. Laval, W. Dayoub, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1939–1941.
- [33] S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3221–3221.

- [34] B. J. Simmons, M. Hoffmann, J. Hwang, M. K. Jackl, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1910–1913.
- [35] S. Das, D. Addis, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1770–1771.
- [36] E. M. Dangerfield, C. H. Plunkett, A. L. Win-Mason, B. L. Stocker, M. S. M. Timmer, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5470–5477.
- [37] M. Tajbakhsh, R. Hosseinzadeh, H. Alinezhad, S. Ghahari, A. Heydari, S. Khaksar, *Synthesis* **2011**, *2011*, 490–496.
- [38] P. G. Boswell, E. C. Lugert, J. Rábai, E. A. Amin, P. Bühlmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16976–16984.
- [39] C. R. Walter, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5185–5187.
- [40] M. Kouhkan, B. Zeynizadeh, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3323–3326.
- [41] S. Gabriel, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2224–2236.
- [42] S. E. Sen, S. L. Roach, *Synthesis* **1995**, *1995*, 756–758.
- [43] X. Ren, Q. Guo, J. Chen, H. Xie, Q. Xu, Z. Lu, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 18695–18699.
- [44] C. Paal, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2756–2767.
- [45] L. Knorr, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2863–2870.
- [46] G. Veitch, K. Bridgwood, K. Rands-Trevor, S. Ley, *Synlett* **2008**, *2008*, 2597–2600.
- [47] L. Knorr, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635–1642.
- [48] V. Estévez, M. Villacampa, J. C. Menéndez, *Chem Commun* **2013**, *49*, 591–593.
- [49] V. Sridharan, J. C. Menéndez, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3805–3849.
- [50] A. Hantzsch, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637–1638.
- [51] A. Kumar, R. Maurya, *Synlett* **2008**, *2008*, 883–885.
- [52] A. Porcheddu, M. G. Mura, L. De Luca, M. Pizzetti, M. Taddei, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6112–6115.
- [53] T. Curtius, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3023–3033.
- [54] T. Curtius, *J. Für Prakt. Chem.* **1894**, *50*, 275–294.
- [55] A. K. Ghosh, A. Sarkar, M. Brindisi, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2006–2027.
- [56] M. Hoshi, O. Kaneko, M. Nakajima, S. Arai, A. Nishida, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 768–771.
- [57] K. F. Schmidt, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1924**, *57*, 704–706.
- [58] A. W. Hofmann, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2725–2736.
- [59] A. A. Zagulyaeva, C. T. Banek, M. S. Yusubov, V. V. Zhdankin, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4644–4647.
- [60] F. Tiemann, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 4162–4167.
- [61] P. F. Kuijpers, J. I. van der Vlugt, S. Schneider, B. de Bruin, *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 13819–13829.
- [62] D. S. Breslow, M. F. Sloan, N. R. Newburg, W. B. Renfrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2273–2279.
- [63] M. F. Sloan, W. B. Renfrow, D. S. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2905–2909.
- [64] G. Smolinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4717–4719.
- [65] G. Smolinsky, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4108–4110.
- [66] H. Kwart, A. A. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951–1953.
- [67] D. Mansuy, J.-P. Mahy, A. Dureault, G. Bedi, P. Battioni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, *0*, 1161–1163.
- [68] J. P. Mahy, G. Bedi, P. Battioni, D. Mansuy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1927–1930.
- [69] D. H. R. Barton, R. S. Hay-Motherwell, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1983**, *0*, 445–451.
- [70] D. A. Evans, M. T. Bilodeau, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742–2753.
- [71] R. S. Atkinson, M. J. Grimshire, B. J. Kelly, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2875–2886.
- [72] G. Dequierez, V. Pons, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2012**, *51*, 7384–7395.
- [73] R. Vyas, B. M. Chanda, A. V. Bedekar, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4715–4716.
- [74] I. Cano, M. C. Nicasio, P. J. Pérez, *Dalton Trans.* **2009**, *0*, 730–734.
- [75] 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.
- [76] S. Cenini, G. La Monica, *Inorganica Chim. Acta* **1976**, *18*, 279–293.
- [77] D. Intrieri, P. Zardi, A. Caselli, E. Gallo, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11440–11453.

- [78] K. Shin, H. Kim, S. Chang, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1040–1052.
- [79] T. Uchida, T. Katsuki, *Chem. Rec. N. Y. N* **2014**, *14*, 117–129.
- [80] K. Huard, H. Lebel, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222–6230.
- [81] H. Lebel, C. Spitz, O. Leogane, C. Trudel, M. Parmentier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460–5463.
- [82] H. Lebel, K. Huard, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639–642.
- [83] H. Lebel, M. Parmentier, O. Leogane, K. Ross, C. Spitz, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3396–3409.
- [84] Y. Yamada, T. Yamamoto, M. Okawara, *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 361–362.
- [85] R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1400–1401.
- [86] P. Dauban, R. H. Dodd, *Synlett* **2003**, *2003*, 1571–1586.
- [87] X.-Q. Yu, J.-S. Huang, X.-G. Zhou, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233–2236.
- [88] C. G. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2001**, *40*, 598–600.
- [89] M. Mazurais, Nitrènes et amination de liaisons C(sp³)-H : applications en synthèse et développement de nouvelles conditions oxydantes, Université Paris - Sud, **2015**.
- [90] K. Harada, K. Tomita, K. Fujii, K. Masuda, Y. Mikami, K. Yazawa, H. Komaki, *J. Antibiot. (Tokyo)* **2004**, *57*, 125–135.
- [91] L. Degennaro, P. Trinchera, R. Luisi, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7881–7929.
- [92] Y. Fukunaga, T. Uchida, Y. Ito, K. Matsumoto, T. Katsuki, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4658–4661.
- [93] G.-Y. Gao, J. D. Harden, X. P. Zhang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191–3193.
- [94] H. Lebel, K. Huard, S. Lectard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198–14199.
- [95] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744–6746.
- [96] P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543–1548.
- [97] X. Wang, K. Ding, *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 4568–4575.
- [98] J. Llaveria, Á. Beltrán, M. M. Díaz-Requejo, M. I. Matheu, S. Castillón, P. J. Pérez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7092–7095.
- [99] L. Sanière, L. Leman, J.-J. Bourguignon, P. Dauban, R. H. Dodd, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5889–5897.
- [100] F. Robert-Peillard, P. H. Di Chenna, C. Liang, C. Lescot, F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1447–1457.
- [101] K. Guthikonda, P. M. Wehn, B. J. Caliendo, J. Du Bois, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11331–11342.
- [102] A. Estéoule, F. Durán, P. Retailleau, R. H. Dodd, P. Dauban, *Synthesis* **2007**, *2007*, 1251–1260.
- [103] A. Padwa, T. Stengel, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2137–2139.
- [104] R. Gupta, K. M. Sogi, S. E. Bernard, J. D. Decatur, C. M. Rojas, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1527–1530.
- [105] R. Lorpitthaya, Z.-Z. Xie, J.-L. Kuo, X.-W. Liu, *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 1561–1570.
- [106] R. Lorpitthaya, Z.-Z. Xie, K. B. Sophy, J.-L. Kuo, X.-W. Liu, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 588–594.
- [107] J. Guasch, I. Giménez-Nueno, I. Funes-Ardoiz, M. Bernús, M. I. Matheu, F. Maseras, S. Castillón, Y. Díaz, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 4635–4642.
- [108] K. Guthikonda, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672–13673.
- [109] C. G. Espino, K. W. Fiori, M. Kim, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378–15379.
- [110] S. Beaumont, V. Pons, P. Retailleau, R. H. Dodd, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1634–1637.
- [111] M. Nakanishi, C. Minard, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5792–5795.
- [112] G. Dequierez, J. Ciesielski, P. Retailleau, P. Dauban, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 8929–8933.
- [113] S. Ren, S. Song, L. Ye, C. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10373–10376.
- [114] B. N. Hemric, Q. Wang, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 22–28.
- [115] B. N. Hemric, K. Shen, Q. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5813–5816.
- [116] G. Jestin, R. Manguin, R. Rey-Rodriguez, I. Gillaizeau, P. Dauban, *Org. Chem. Front.* **2018**, en cours de publication.
- [117] L. Xing, C. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10000–10008.
- [118] C.-C. Tsai, I.-L. Hsieh, T.-T. Cheng, P.-K. Tsai, K.-W. Lin, T.-H. Yan, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2261–2263.
- [119] G. Stork, S. R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2178–2180.
- [120] G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029–2030.
- [121] M. Candy, G. Audran, H. Bienaymé, C. Bressy, J.-M. Pons, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1354–1359.

- [122] G. Bernadat, G. Masson, *Synlett* **2014**, 25, 2842–2867.
- [123] M.-X. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 6039–6049.
- [124] D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3455–3460.
- [125] N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau, *Chem. - Eur. J.* **2014**, 20, 7548–7564.
- [126] Y. Huang, T. Iwama, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7843–7844.
- [127] Z.-X. Ma, J. B. Feltenberger, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2742–2745.
- [128] T. Taniguchi, K. Iwasaki, M. Uchiyama, O. Tamura, H. Ishibashi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4389–4390.
- [129] T. Bach, J. Schröder, *Synthesis* **2001**, 112, 1117–1124.
- [130] M. Movassaghi, M. D. Hill, O. K. Ahmad, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10096–10097.
- [131] M. Movassaghi, M. D. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14254–14255.
- [132] R. Martín, A. Cuenca, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5521–5524.
- [133] R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 292–301.
- [134] Y.-X. Jia, J. Zhong, S.-F. Zhu, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5565–5567.
- [135] R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4003–4018.
- [136] P. Evans, T. McCabe, B. S. Morgan, S. Reau, *Org. Lett.* **2005**, 7, 43–46.
- [137] G. Satyanarayana, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2012**, 68, 1745–1749.
- [138] T. J. Harrison, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2004**, 6, 5023–5026.
- [139] G. Satyanarayana, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5410–5415.
- [140] W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3558–3563.
- [141] T. M. Gøgsig, A. T. Lindhardt, M. Dekhane, J. Grouleff, T. Skrydstrup, *Chem. – Eur. J.* **2009**, 15, 5950–5955.
- [142] M. M. S. Andappan, P. Nilsson, H. von Schenck, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5212–5218.
- [143] N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2013**, 15, 816–819.
- [144] E. G. Occhiato, A. Trabocchi, A. Guarna, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2459–2465.
- [145] H. Zhou, W.-J. Chung, Y.-H. Xu, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2009**, 0, 3472–3474.
- [146] N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, M.-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2013**, 15, 278–281.
- [147] Y.-H. Xu, M. Wang, P. Lu, T.-P. Loh, *Tetrahedron* **2013**, 69, 4403–4407.
- [148] H. Wang, L.-N. Guo, X.-H. Duan, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4358–4361.
- [149] Y.-H. Xu, Y. K. Chok, T.-P. Loh, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1822–1825.
- [150] N. Gigant, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3304–3307.
- [151] N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, R. Rey-Rodriguez, I. Gillaizeau, *Comptes Rendus Chim.* **2013**, 16, 358–362.
- [152] M. Lafrance, D. Lapointe, K. Fagnou, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6015–6020.
- [153] C. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 3458–3462.
- [154] G. Caillot, J. Dufour, M.-C. Belhomme, T. Poisson, L. Grimaud, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Chem Commun* **2014**, 50, 5887–5890.
- [155] R. Rey-Rodriguez, P. Retailleau, P. Bonnet, I. Gillaizeau, *Chem. - Eur. J.* **2015**, 21, 3572–3575.
- [156] R. Ding, Z.-D. Huang, Z.-L. Liu, T.-X. Wang, Y.-H. Xu, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5617–5620.
- [157] A. García, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, D. Domínguez, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1903–1905.
- [158] Y. Xie, J. Hu, P. Xie, B. Qian, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18327–18330.
- [159] T. Courant, G. Masson, *Chem. – Eur. J.* **2012**, 18, 423–427.
- [160] S. Nocquet-Thibault, A. Rayar, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Chem. - Eur. J.* **2015**, 21, 14205–14210.
- [161] S. Bertho, R. Rey-Rodriguez, C. Colas, P. Retailleau, I. Gillaizeau, *Chem. – Eur. J.* **2017**, 23, 17674–17677.
- [162] N. Gigant, Synthèse et réactivité d'énamides, de la diversité moléculaire à la synthèse de molécules bioactives et/ou naturelles, Chimie organique, Université d'Orléans, **2012**.

- [163] N. Gigant, G. Dequierez, P. Retailleau, I. Gillaizeau, P. Dauban, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 90–94.
- [164] R. Rey-Rodriguez, Fonctionnalisation directe de liaison C-H d'énamides Métallo-catalysée, Chimie organique, Université d'Orléans, **2016**.
- [165] D. F. Oliveira, P. C. M. L. Miranda, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646–6652.
- [166] J. Yu, V. Truc, P. Riebel, E. Hierl, B. Mudryk, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4011–4013.
- [167] S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4821–4824.
- [168] F. Lepifre, C. Buon, P. Bouyssou, G. Coudert, *Heterocycl. Commun.* **2000**, *6*, 6.
- [169] S. Scheiner, M. M. Szczesniak, *Prog. Clin. Biol. Res.* **1985**, *172B*, 53–63.
- [170] I. W. G. on the E. of C. R. to Humans, *Chemical Agents and Related Occupations*, **International Agency For Research On Cancer**, **2012**.
- [171] H. Takada, Y. Nishibayashi, K. Ohe, S. Uemura, C. P. Baird, T. J. Sparey, P. C. Taylor, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6512–6518.
- [172] F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5473–5476.
- [173] W. B. Ma, S. N. Li, Z. H. Zhou, H. S. Shen, X. Li, Q. Sun, L. He, Y. Xue, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1554–1562.
- [174] M. Lautens, K. Fagnou, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14884–14892.
- [175] J. Selvakumar, R. S. Rao, V. Srinivasapriyan, S. Marutheeswaran, C. R. Ramanathan, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2175–2188.
- [176] R. Unnava, A. K. Sahu, A. K. Saikia, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1003–1007.
- [177] S. M. Allin, S. L. James, W. P. Martin, T. A. D. Smith, M. R. J. Elsegood, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2001**, *0*, 3029–3036.
- [178] A. I. Meyers, R. Hanreich, K. T. Wanner, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7776–7778.
- [179] Z. Pei, X. Li, T. W. von Geldern, K. Longenecker, D. Pireh, K. D. Stewart, B. J. Backes, C. Lai, T. H. Lubben, S. J. Ballaron, et al., *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1983–1987.
- [180] K. W. Fiori, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562–568.
- [181] G. Tintori, P. Nabokoff, R. Buhaibeh, D. Bergé-Lefranc, S. Redon, J. Broggi, P. Vanelle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3148–3153.
- [182] J. Broggi, T. Terme, P. Vanelle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 384–413.
- [183] D. N. Zalatan, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220–9221.
- [184] M. El-Deftar, F. G. Adly, M. G. Gardiner, A. Ghanem, *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1808–1836.
- [185] F. G. Adly, J. Maddalena, A. Ghanem, *Chirality* **2014**, *26*, 764–774.
- [186] F. Adly, *Catalysts* **2017**, *7*, 347.
- [187] C. Qin, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **n.d.**, *7*.
- [188] C. Lescot, B. Darses, F. Collet, P. Retailleau, P. Dauban, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7232–7240.
- [189] M. Ostendorf, R. Romagnoli, I. C. Pereiro, E. C. Roos, M. J. Moolenaar, W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1773–1789.
- [190] S. D. Banister, D. T. Yoo, S. W. Chua, J. Cui, R. H. Mach, M. Kassiou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5289–5292.
- [191] H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, *451*, 417–424.
- [192] Y. Park, Y. Kim, S. Chang, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247–9301.
- [193] R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728–6729.
- [194] C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935–6936.
- [195] R. D. Grigg, J. W. Rigoli, S. D. Pearce, J. M. Schomaker, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 280–283.
- [196] K. P. Kornecki, J. F. Berry, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12097–12099.
- [197] M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704–724.
- [198] M. P. Doyle, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9253–9260.
- [199] S. M. Paradine, J. R. Griffin, J. Zhao, A. L. Petronico, S. M. Miller, M. Christina White, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 987–994.
- [200] S. M. Paradine, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036–2039.
- [201] Y. Liu, C.-M. Che, *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 10494–10501.
- [202] B. J. Stokes, H. Dong, B. E. Leslie, A. L. Pumphrey, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500–7501.

- [203] M. Shen, B. E. Leslie, T. G. Driver, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5056–5059.
- [204] K. Sun, R. Sachwani, K. J. Richert, T. G. Driver, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3598–3601.
- [205] W. G. Shou, J. Li, T. Guo, Z. Lin, G. Jia, *Organometallics* **2009**, *28*, 6847–6854.
- [206] J. Bonnamour, C. Bolm, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2012–2014.
- [207] J. V. Mulcahy, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12630–12631.
- [208] R. Rodrigues, Y. Lazib, J. Maury, L. Neuville, D. Leboeuf, P. Dauban, B. Darses, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 948–953.
- [209] F. Collet, C. Lescot, P. Dauban, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926.
- [210] K. A. Parker, W. Chang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1785–1788.
- [211] P. M. Wehn, J. Lee, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4823–4826.
- [212] T. Kurokawa, M. Kim, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2009**, *48*, 2777–2779.
- [213] R. P. Reddy, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5013–5016.
- [214] E. Milczek, N. Boudet, S. Blakey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6825–6828.
- [215] S. Kang, H.-K. Lee, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 237–240.
- [216] Z. Li, D. A. Capretto, R. Rahaman, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184–5186.
- [217] R. Bhuyan, K. M. Nicholas, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3957–3959.
- [218] E. R. King, E. T. Hennessy, T. A. Betley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917–4923.
- [219] M. R. Fructos, S. Trofimenko, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784–11791.
- [220] S. Fantauzzi, E. Gallo, A. Caselli, F. Ragaini, N. Casati, P. Macchi, S. Cenini, *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 3952–3954.
- [221] J. L. Roizen, D. N. Zalatan, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11343–11346.
- [222] E. N. Bess, R. J. DeLuca, D. J. Tindall, M. S. Oderinde, J. L. Roizen, J. Du Bois, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5783–5789.
- [223] I. Nägeli, C. Baud, G. Bernardinelli, Y. Jacquier, M. Moraon, P. Müllet, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1087–1105.
- [224] M. Yamawaki, H. Tsutsui, S. Kitagaki, M. Anada, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9561–9564.
- [225] M. Tanaka, Y. Kurosaki, T. Washio, M. Anada, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8799–8802.
- [226] M. Anada, M. Tanaka, T. Washio, M. Yamawaki, T. Abe, S. Hashimoto, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4559–4562.
- [227] Y. Nishioka, T. Uchida, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1739–1742.
- [228] P. H. Di Chenna, F. Robert-Peillard, P. Dauban, R. H. Dodd, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4503–4505.
- [229] C. Fruit, F. Robert-Peillard, G. Bernardinelli, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3484–3487.
- [230] C. Liang, F. Robert-Peillard, C. Fruit, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4641–4644.
- [231] C. Liang, F. Collet, F. Robert-Peillard, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343–350.
- [232] A. Nörder, P. Herrmann, E. Herdtweck, T. Bach, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3690–3692.
- [233] T. Höke, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8009–8011.
- [234] J. Buendia, B. Darses, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5697–5701.
- [235] J. Li, J. S. Cisar, C.-Y. Zhou, B. Vera, H. Williams, A. D. Rodríguez, B. F. Cravatt, D. Romo, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 510–517.
- [236] R. Rey-Rodríguez, G. Jestin, V. Gandon, G. Grelier, P. Retailleau, B. Darses, P. Dauban, I. Gillaizeau, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 513–518.
- [237] P. J. Dyson, P. G. Jessop, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 3302–3316.
- [238] N. Gigant, A. Honraedt, E. Gras, I. Gillaizeau, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7889–7894.
- [239] T. J. Wilkinson, N. W. Stehle, P. Beak, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 155–158.
- [240] G. Maestri, E. Motti, N. Della Ca', M. Malacria, E. Derat, M. Catellani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8574–8585.

- [241] N. Della Ca', M. Fontana, E. Motti, M. Catellani, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1389–1400.
- [242] K. Tsushima, T. Hirade, H. Hasegawa, A. Murai, **1995**, *24*, 801–802.
- [243] C. Poittevin, V. Liautard, R. Beniazza, F. Robert, Y. Landais, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2814–2817.
- [244] R. L. Grange, E. A. Clizbe, P. A. Evans, *Synthesis* **2016**, *48*, 2911–2968.
- [245] J. Wang, C. Zhao, Y. Weng, H. Xu, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 5292–5303.
- [246] S. J. Atkinson, P. E. Soden, D. C. Angell, M. Bantscheff, C. Chung, K. A. Giblin, N. Smithers, R. C. Furze, L. Gordon, G. Drewes, et al., *MedChemComm* **2014**, *5*, 342–351.
- [247] H. Wakamatsu, Y. Sasaki, M. Kawahata, K. Yamaguchi, Y. Yoshimura, *Synthesis* **2018**, *50*, 3467–3486.
- [248] M. Sánchez-Roselló, J. Miró, C. del Pozo, *Synthesis* **2017**, *49*, 2787–2802.
- [249] B. Marabout, M. Sevrin, J. Froissant, *1-Oxo-1,2-Dihydroisoquinoline-4-Propanamide Derivatives and Their Application in Therapeutics*, **1998**, WO9800423 (A1).
- [250] P. Mattei, M. Boehringer, P. Di Giorgio, H. Fischer, M. Hennig, J. Huwyler, B. Koçer, B. Kuhn, B. M. Loeffler, A. MacDonald, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1109–1113.
- [251] S. Abrecht, J.-M. Adam, U. Bromberger, R. Diodone, A. Fettes, R. Fischer, V. Goeckel, S. Hildbrand, G. Moine, M. Weber, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 503–514.
- [252] W. F. J. Karstens, D. Klomp, F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5123–5130.
- [253] K. Williams Fiori, J. J. Fleming, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349–4352.
- [254] S. Bertho, Université d'Orléans, **2018**.
- [255] H. Saeidian, M. Abdoli, Z. Mirjafary, *Syn Thesis* **2015**, *19*.
- [256] M. Peña-López, H. Neumann, M. Beller, *ChemSusChem* **2016**, *9*, 2233–2238.
- [257] R. R. Gowda, D. Chakraborty, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2226–2229.
- [258] P. Bharath Kumar Reddy, K. Ravi, K. Mahesh, P. Leelavathi, *Tetrahedron Lett.* **2018**, DOI 10.1016/j.tetlet.2018.09.068.
- [259] H.-P. Buchstaller, D. Dorsch, *Heterocyclyl-Butanamide Derivatives*, **2015**, WO2015169421 (A1).
- [260] V. Polshettiwar, M. N. Nadagouda, R. S. Varma, *Chem. Commun.* **2008**, *0*, 6318–6320.

Partie expérimentale

Méthodes générales

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

✓ Réactifs et solvants

Les réactions devant être menées sous conditions anhydres sont effectuées dans une verrerie séchée l'étuve pendant 24 h puis refroidie sous argon, avec des solvants également anhydres et sous atmosphère inerte en utilisant de l'argon. La température ambiante (TA) est de 20°C. Les solvants sont distillés selon les méthodes suivantes, décrites :

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

✓ Suivi des réactions et purification par chromatographie sur colonne

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

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

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

✓ Techniques d'analyse et appareillages

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

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

Spectrométrie de masse haute résolution : Les spectres de masse haute résolution (**HRMS**) sont réalisés sur un spectromètre Maxis Bruker 4G ou un spectromètre LCT Waters ES 2795. Les échantillons sont préalablement solubilisés dans de l'acétate d'éthyle ($\approx 1\text{mg.mL}^{-1}$) puis ionisés en impact électronique (EI) ou en électrospray (ESI).

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

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

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

- Pour le proton :
 - signal du solvant résiduel (7.26 ppm) dans le CDCl_3 ou TMS (0 ppm).
 - signal du solvant résiduel (2.50 ppm) dans le DMSO-d_6 .
- Pour le carbone :
 - signal du solvant résiduel (77.16 ppm) dans le CDCl_3 .
 - signal du solvant résiduel (39.52 ppm) dans le DMSO-d_6 .

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

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

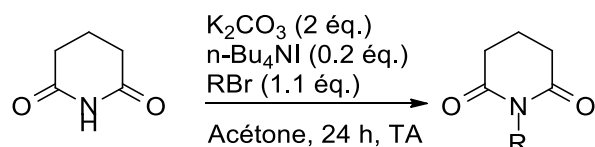
L'attribution des carbones est précisée par un enchainement remarquable avec le carbone attribué en gras ou dans certains cas par **C_x**, tel que $x \in \mathbb{N}^*$. L'attribution des carbones quaternaires est notée **C^{IV}**. Les carbones aromatiques C-H sont notés **C_{Ar}**.

Dans le cas de mélange de diastéréoisomères, les attributions du produit majoritaire seront notées **maj.** et celles du produit minoritaire **min.**

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

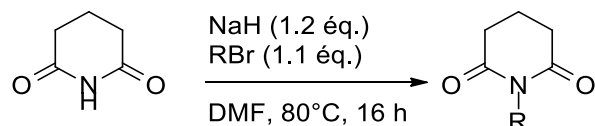
Protocole A₁:

A une solution de glutarimide (1 éq.) dans l'acétone (20 mL), du K₂CO₃ (2 éq.), du *n*-Bu₄NI (0.2 éq.) et le composé halogéné RBr correspondant (1.1 éq.) sont ajoutés. La solution résultante est agitée 24 h à TA, puis est filtrée sur célite®, rincée à l'acétone et enfin le filtrat est évaporé sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice pour conduire au produit pur désiré.



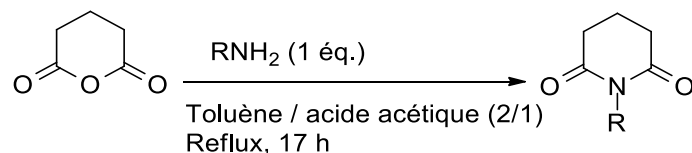
Protocole A₂:

A une solution de glutarimide (1 éq.) dans du DMF anhydre (15 mL), du NaH 60% (1.2 éq.) est additionné par portions à 0 °C, et la solution est agitée pendant 30 minutes à 0 °C. Le réactif halogéné RBr correspondant (1.1 éq.) est ensuite ajouté goutte à goutte à 0 °C, et la solution résultante est agitée 16 h à 80 °C. Après retour à TA, le milieu réactionnel est dilué à l'AcOEt, puis lavé à l'eau distillée (3 x 20 mL) et avec une solution saturée de NaCl (30 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice pour conduire au produit pur désiré.



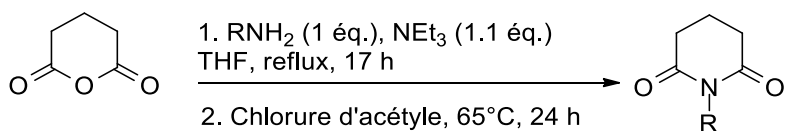
Protocole A₃:

Une solution d'anhydride glutarique (1 éq.) et d'une amine primaire (1 éq.) dans un mélange toluène / acide acétique (2 : 1) est agitée 17 h à reflux. Après retour à TA, le milieu réactionnel est concentré sous vide, puis le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice pour conduire au produit pur désiré.

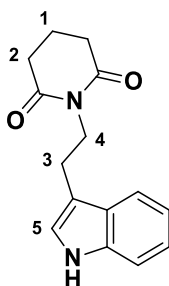


Protocole A₄:

A une solution d'anhydride glutarique (1 éq.) et d'une amine primaire RNH₂ (1 éq.) dans le THF, de la NEt₃ (1 éq.) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité 17 h à reflux. Après retour à TA, la solution est hydrolysée (eau distillée), extraite à l'AcOEt (3 fois), lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. L'huile obtenue est ensuite diluée dans du chlorure d'acétyle, et la solution est agitée 24 h à 65 °C. Après retour à TA, le solvant est évaporé et le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice pour conduire au produit pur désiré.



1-(2-(1H-indol-3-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (1)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec le glutarimide (800 mg, 3.57 mmol, 1 éq.) et le 3-(2-bromoéthyl)-1H-indole (800 mg, 3.57 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une gomme jaune (**572 mg, 69%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.32 (s, **NH**), 7.90 (s, 1H, **H₅**), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.38 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.30 – 7.25 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 2.63 – 2.57 (m, 4H, **H₃ + H₄**), 2.07 – 2.00 (m, 4H, **H₂**), 1.81 (q, *J* = 4.4 Hz, 2H, **H₁**).

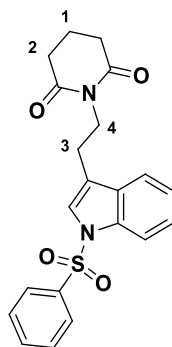
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 174.1 (**C^{IV}=O**), 172.6 (**C^{IV}=O**), 155.7 (**C^{IV}**), 139.7 (**C^{IV}**), 126.5 (**2xC_{Ar}**), 125.2 (**2xC_{Ar}**), 121.3 (**C₅**), 117.5 (**C^{IV}**), 37.0 (**C₄**), 31.6 (**C₂**), 17.8 (**C₃**), 15.5 (**C₁**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₅H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺: 257.1284; mesuré : 257.1281

IR (cm⁻¹) : 3343 (ν N-H), 3034 (ν =C-H_{Ar}yl), 2934 (ν C-H_{alkyl}), 1727 (ν C=O), 1432 (δ -CH₂-), 1356 (ν C-N)

R_f : 0.25 (AE/EP 5 :5)

1-(2-(1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (2)



A une solution de 1-(2-(1H-indol-3-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (3.413 g, 13.3 mmol, 1 éq.) dans le benzène (170 mL), du Bu₄NHSO₄ (442 mg, 1.33 mmol, 0.1 éq.) et du NaOH 50% w/w (68 mL) sont ajoutés à température ambiante. Après une agitation de 10 minutes du milieu réactionnel, du chlorure de benzenesulfonyle (2.12 mL, 16.6 mmol, 1.25 éq.) est ajouté goutte à goutte. La solution résultante est agitée pendant 24 heures à TA, traité à l'eau distillée et extraite à l'acétate d'éthyle (3 fois). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (AcOEt / EP : 5/5) pour conduire au produit pur désiré (**2.52 g, 48%**) sous forme d'une poudre jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 – 7.95 (m, 1H, H_{Ar}), 7.93 – 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.72 – 7.65 (m, 1H, H_{Ar}), 7.58 – 7.39 (m, 4H, H_{Ar}), 7.39 – 7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 4.10 – 3.95 (m, 2H, H₄), 2.95 – 2.76 (m, 2H, H₃), 2.61 (t, J = 6.6 Hz, 4H, H₂), 1.97 – 1.73 (m, 2H, H₁).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 178.1 (C^{IV}=O), 172.3 (C^{IV}=O), 135.1 (C^{IV}), 133.6 (C_{Ar}), 130.8 (C^{IV}), 129.3 (C_{Ar}), 129.2 (2x C_{Ar}), 126.7 (2x C_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 123.2 (C_{Ar}), 119.7 (C_{Ar}), 119.6 (C^{IV}), 113.6 (C_{Ar}), 33.0 (C₂), 32.78 (C₂), 23.4 (C₄), 19.8 (C₃), 17.1 (C₁).

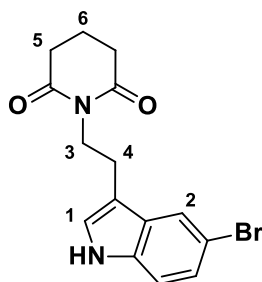
HRMS (ESI) m/z calculé pour C₂₁H₂₁N₂O₄S [M+H]⁺: 397.1216; mesuré : 397.1215

IR (cm⁻¹) : 3085 (ν =C-H_{Ar}yl), 2920 (ν C-H_{alkyl}), 1721 (ν C=O), 1446 (δ -CH₂-), 1348 (ν C-N), 1172 (ν S=O)

Tf : 86-87°C

R_f : 0.37 (AE/EP 5 :5)

1-(2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (3)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec du glutarimide (280 mg, 2.5 mmol) et du 5-bromo-3-(2-bromoéthyl)-1H-indole (830 mg, 2.75 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**340 mg, 40%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.05 (sl, 1H, **NH**), 7.84 (s, 1H, **H_{Ar1}**), 7.26 – 7.17 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.06 (s, 1H, **H_{Ar2}**), 4.10 – 3.97 (m, 2H, **H₃**), 2.97 – 2.89 (m, 2H, **H₄**), 2.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H₅**), 1.92 – 1.81 (m, 2H, **H₆**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.48 (**2xC^{IV}=O**), 134.7 (**C^{IV}_{Ar}**), 129.5 (**C^{IV}_{Ar}**), 124.8 (**C_{Ar}**), 123.3 (**C_{Ar}**), 121.6 (**C_{Ar}**), 112.8 (**C^{IV}_{Ar}**), 112.7 (**C^{IV}_{Ar}**), 112.5 (**C_{Ar}**), 40.2 (**C₃**), 32.8 (**2xC₅**), 23.4 (**C₄**), 17.1 (**C₅**).

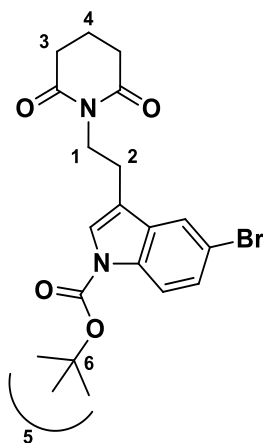
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₅H₁₆BrN₂O₂ [**M+H**]⁺: 335.0389; mesuré : 335.0391

IR (cm⁻¹) : 3391 (ν N-H), 3045 (ν =C-H_{Ar}yl), 2960 (ν C-H_{alkyl}), 1717 (ν C=O), 1458 (δ -CH₂-), 1352 (ν C-N)

T_f : 74-75°C

R_f : 0.37 (AcOEt/EP : 5/5)

tert-butyl 5-bromo-3-(2-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)éthyl)-1H-indole-1-carboxylate (4)



A une solution de 1-(2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (315 mg, 1.23 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (15 mL), la DMAP (15 mg, 0.123 mmol, 0.1 éq.), la NEt_3 (0.23 mL, 1.60 mmol, 1.3 éq.) et le Boc_2O (350 mg, 1.60 mmol, 1.3 éq.) sont ajoutés successivement à température ambiante. La solution résultante est agitée 24 h à TA, puis est hydrolysée avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl , extraite au DCM (3 fois), lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl , séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**238 mg, 45%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H, H_{Ar}), 7.82 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.44 (s, 1H, H_{Ar}), 7.40 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.08 – 3.95 (m, 2H, H_1), 2.93 – 2.81 (m, 2H, H_2), 2.66 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H ; H_3), 2.00 – 1.86 (m, 2H, H_4), 1.66 (s, 9H, H_5).

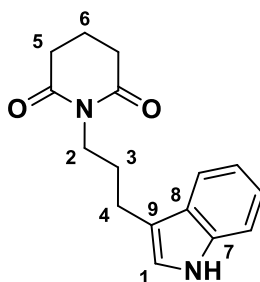
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.4 ($2\times\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 149.3 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester}}$), 134.2 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 132.3 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 127.1 (C_{Ar}), 124.4 (C_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 116.8 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 116.6 (C_{Ar}), 115.9 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 83.8 (C^{V}_6), 39.4 (C_1), 32.7 ($2\times\text{C}_3$), 28.18 ($3\times\text{C}_5$), 23.3 (C_2), 17.1 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{BrN}_3\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$: 452.1179; mesuré : 452.1175

IR (cm^{-1}) : 3134 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2978 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1721, 1670 ($\nu=\text{C}=\text{O}$), 1448 ($\delta-\text{CH}_2-$), 1368 ($\nu=\text{C}-\text{N}$)

R_f : 0.57 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(3-(1H-indol-3-yl)propyl)pipéridine-2,6-dione (5)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec du glutarimide (735 mg, 6.50 mmol) et 3-(3-bromopropyl)-1H-indole (1.60 g, 7.20 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre jaune (**1.62 g, 91%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.95 (sl, 1H, **NH**), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.05 (s, 1H, **H₁**), 3.93 – 3.88 (m, 2H, **H₂**), 2.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, **H₄**), 2.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H₅**), 2.02 – 1.93 (m, 2H, **H₃**), 1.89 – 1.81 (m, 2H, **H₆**)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.5 (**2xC^{IV}=O**), 136.3 (**C₇**), 127.4 (**C₈**), 121.8 (**C_{Ar}**), 121.1 (**C_{Ar}**), 119.1 (**C_{Ar}**), 118.9 (**C_{Ar}**), 115.7 (**C₉**), 110.9 (**C_{Ar}**), 39.6 (**C₂**), 32.8 (**2xC₅**), 27.9 (**C₃**), 22.6 (**C₄**), 17.1 (**C₆**)

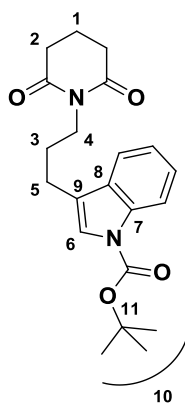
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₆H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺: 271.1441; mesuré : 271.1439

IR (cm⁻¹) : 3311 (ν N-H), 3043 (ν =C-H_{Aryl}), 2961 (ν C-H_{alkyl}), 1720, 1650 (ν C=O), 1456 (δ -CH₂-), 1339 (ν C-N)

T_f : 92°C

R_f : 0.32 (AcOEt/EP : 5/5)

tert-butyl 3-(3-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)propyl)-1H-indole-1-carboxylate (6)



A une solution de 1-(3-(1H-indol-3-yl)propyl)pipéridine-2,6-dione (300 mg, 1.10 mmol, 1 éq.), de la DMAP (14 mg, 0.11 mmol, 0.1 éq.), de la NEt₃ (0.20 mL, 1.44 mmol, 1 éq.) et du Boc₂O (314 mg, 1.44 mmol, 1.3 éq.) sont ajoutés. La solution résultante est agitée à température ambiante pendant 17 heures, puis est traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extraite à l'AcOEt (3 fois), lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (AcOEt / EP : 5/5) pour conduire au produit pur (**350 mg, 86%**) sous forme d'une poudre beige.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (s, 1H, H₆), 7.34 – 7.29 (m, 1H, H_{Ar}), 7.27 – 7.21 (m, 1H, H_{Ar}), 3.98 – 3.83 (m, 2H, H₄), 2.72 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₅), 2.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, H₂), 2.03 – 1.98 (m, 2H, H₃), 1.93 – 1.87 (m, 2H, H₁), 1.68 (s, 9H, H₁₀).

RMN ¹³C MR (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.4 (C^{IV}=O), 170.1 (C^{IV}=O), 149.7 (C^{IV}_{boc}=O), 130.5 (C₇), 124.2 (C₆), 122.3 (C₈), 122.3 (2xC_{Ar}), 120.1 (C_{Ar}), 118.9 (C_{Ar}), 115.1 (C₉), 83.2 (C₁₁), 39.5 (C₄), 32.8 (C₂), 28.24 (C₁₀), 27.4 (C₃), 22.4 (C₅), 17.1 (C₁).

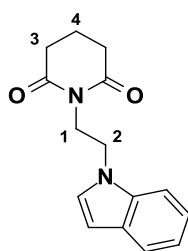
HRMS (ESI) m/z calculé pour C₂₁H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺: 371.1965; mesurée : 371.1957

IR (cm⁻¹) : 3056 (ν =C-H_{Ar}yl), 2966 (ν C-H_{alk}yl), 1715, 1669 (ν C=O), 1456 (δ -CH₂-), 1377 (ν C-N), 1154 (ν C-O)

T_f : 110-114°C

R_f : 0.56 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(2-(1H-indol-1-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (7)



Synthétisé en suivant le protocole général A₂, avec du glutarimide (203 mg, 1.80 mmol) et 1-(2-bromoéthyl)-1H-indole (403 mg, 1.98 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une huile incolore (**174 mg, 40%**).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 1.70 (q, 2H, *J* = 6.75 Hz, **H₄**), 2.46 (t, 4H, *J* = 6.5 Hz, **H₃**), 4.20 (m, 2H, 2H₂), 4.32 (m, 2H, 2H₁), 6.50 (dd, 1H, *J*₁ = 0.75 Hz, *J*₂ = 3 Hz, **H_{ar}**), 7.11 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.20 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.39 (m, 1H, **H_{ar}**), 7.60 (m, 1H, **H_{ar}**)

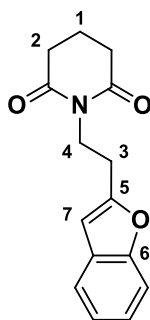
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 16.7 (CH₂, **C₄**), 32.5 (2CH₂, **C₃** et **C_{3'}**), 39.0 (CH₂, **C₂**), 43.1 (CH₂, **C₁**), 101.8 (CH, **C_{ar}**), 109.1 (CH, **C_{ar}**), 119.4 (2CH, 2**C_{ar}**), 121.0 (2CH, 2**C_{ar}**), 121.6 (CH, **C_{ar}**), 128.0 (CH, **C_{ar}**), 172.2 (2**C_{iv}**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₅H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺: 257.1284; mesurée : 257.1284

IR (cm⁻¹) : 3047 (ν =C-H_{Ar}yl), 2971 (ν C-H_{alk}yl), 1717, 1665 (ν C=O), 1452 (δ -CH₂-), 1373 (ν C-N)

R_f: 0.12 (AcOEt/EP : 2/8)

1-(2-(benzofuran-2-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (8)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec le glutarimide (439 mg, 3.88 mmol, 1 éq.) et le 2-(2-bromoéthyl)benzofuran (970 mg, 4.27 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre orange (**572 mg, 69%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 – 7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25 – 7.09 (m, 2H, H_{Ar}), 6.45 (s, 1H, H₇), 4.23 – 4.09 (m, 2H, H₄), 3.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₃), 2.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, H₂), 2.00 – 1.83 (m, 2H, H₁).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.2 (C^{IV}=O), 155.7 (C^{IV}₅), 154.8 (C^{IV}₆), 128.6 (C^{IV}), 123.4 (C_{Ar}), 122.4 (C_{Ar}), 120.4 (C_{Ar}), 110.7 (C_{Ar}), 103.3 (C₇), 37.7 (C₄), 32.8 (C₂), 26.9 (C₃), 17.1 (C₁).

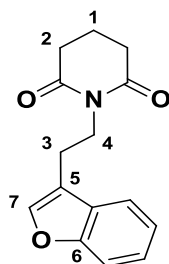
HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₅H₁₆NO₃ [M+H]⁺: 258.1124; mesuré : 258.1122

IR (cm⁻¹) : 3109, 3069 (ν =C-H_{Aryl}), 2960, 2935 (ν C-H_{alkyl}), 1720 (ν C=O), 1456 (δ -CH₂-), 1351 (ν C-N), 1255 (ν C-O_{Aryl})

T_f : 95 - 96 °C

R_f : 0.41 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(2-(benzofuran-3-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (9)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec le glutarimide (187 mg, 1.65 mmol, 1 éq.) et le 3-(2-bromoéthyl)benzofurane (410 mg, 1.82 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre jaune (**353 mg, 83%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.86 – 7.67 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.50 (s, 1H, **H₇**), 7.50 – 7.43 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.35 – 7.25 (m, 2H, **H_{Ar}**), 4.20 – 4.01 (m, 2H, **H₄**), 3.01 – 2.85 (m, 2H, **H₃**), 2.67 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H₂**), 2.02 – 1.87 (m, 2H, **H₁**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.3 (**C^{IV}=O**), 155.2 (**C₆**), 141.8 (**C₇**), 128.0 (**C^{IV}**), 124.2 (**C_{Ar}**), 122.4 (**C_{Ar}**), 119.8 (**C_{Ar}**), 117.0(**C₅**), 111.4 (**C_{Ar}**), 39.1 (**C₄**), 32.8 (**C₂**), 22.1 (**C₃**), 17.1 (**C₁**).

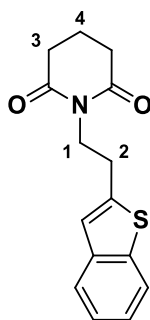
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₅H₁₆NO₃ [M+H]⁺: 258.1124; mesuré : 258.1127

IR (cm⁻¹) : 3055(ν =C-H_{Aryl}), 2957 (ν C-H_{alkyl}), 1726 (ν C=O), 1420 (δ -CH₂-), 1354 (ν C-N), 1234 (ν C-O_{Aryl})

T_f: 95 - 96 °C

R_f: 0.41 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (10)



Synthétisé en suivant le protocole général A₃, avec de la 2-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethanamine (1.63 g, 10.2 mmol) dans le toluène/acide acétique (15 mL / 30 mL). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**66 mg, 2%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.77 – 7.66 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34– 7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 4.17 – 4.10 (m, 2H, H₁), 3.15 – 3.09 (m, 2H, H₂), 2.67 – 2.61 (m, 4H, H₃), 1.97 – 1.87 (m, 2H, H₄).

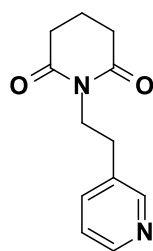
RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) δ : 172.3 (C^{IV}=O), 141.1 (C^{IV}), 138.3 (C^{IV}), 137.5 (C^{IV}), 126.1 (C_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 121.3 (C_{Ar}), 120.1 (C_{Ar}), 38.4 (C₁), 32.2 (C₃), 31.5 (C₂), 18.7 (C₄).

HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₅H₁₆NO₂S [M+H]⁺: 274.0896; mesuré : 274.0894

IR (cm⁻¹) : 3055(ν =C-H_{Aryl}), 2956 (ν C-H_{alkyl}), 1721 (ν C=O), 1430 (δ -CH₂-), 1355 (ν C-N)

R_f : 0.44 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(2-(pyridin-3-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (11)



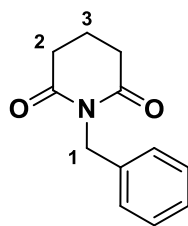
Synthétisé en suivant le protocole général A₂, avec du glutarimide (151 mg, 1.33 mmol) et 3-(2-bromoéthyl)pyridine (248 mg, 1.33 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile brune (**136 mg, 47%**).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 2.02 (m, 2H, **2H₈**), 2.59 (t, 4H, J = 6.5 Hz, **2H₇** et **2H_{7'}**), 3.12 (t, 2H, J = 6.75 Hz, **2H₂**), 4.46 (t, 2H, J = 6.75 Hz, **2H₁**), 7.17 (m, 1H, **H₄**), 7.20 (m, 1H, **H₃**), 7.27 (m, 1H, **H₆**), 7.61 (m, 1H, **H₅**)

HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₂H₁₅N₂O₂ [M+H]⁺: 219.2511; mesuré : 219.2512

R_f : 0.39 (EP/AcOEt : 5/5)

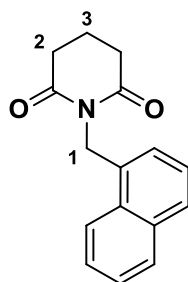
1-benzylpipéridine-2,6-dione (12)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec le glutarimide (4.084 g, 36.1 mmol) et le bromobenzyle (4.64 mL, 39.7 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'un solide jaune pâle (**6.322 g, 86%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.40 – 7.14 (m, 3H, H_{Ar}), 4.95 (s, 1H, H₁), 2.73 – 2.55 (m, 4H, H₂), 1.99 – 1.86 (m, 2H, H₃).

1-(naphthalèn-1-ylméthyl)pipéridine-2,6-dione (13)



Synthétisé en suivant le protocole général A₄, avec de la naphthalèn-1-ylméthanamine (1.47 mL, 10 mmol), du THF (40mL) et du chlorure d'acétyle (100 mL). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**1.748 g, 69%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.60 – 7.44 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 5.47 (s, 2H, **H₁**), 2.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, **H₂**), 2.08 – 1.94 (m, 2H, **H₃**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.5 (**C^{IV}=O**), 133.7 (**C^{IV}**), 132.0 (**C^{IV}**), 131.1 (**C^{IV}**), 128.7 (**C_{Ar}**), 127.8 (**C_{Ar}**), 126.1 (**C_{Ar}**), 125.6 (**C_{Ar}**), 125.1 (**C_{Ar}**), 124.4 (**C_{Ar}**), 123.2 (**C_{Ar}**), 40.2 (**C₁**), 33.0 (**C₂**), 17.1 (**C₃**).

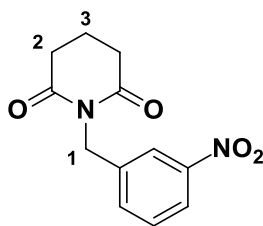
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₆H₁₆NO₂ [M+H]⁺: 254.1175; mesuré : 254.1175

IR (cm⁻¹) : 3070 (ν =C-H_{Ar}yl), 2957 (ν C-H_{alk}yl), 1726 (ν C=O), 1420 (δ -CH₂-), 1354 (ν C-N)

T_f: 89 – 90 °C

R_f: 0.46 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(3-nitrobenzyl)pyrrolidine-2,6-dione (14)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec du glutarimide (1.00 g, 8.84 mmol) et du 1-(2-bromoéthyl)-3-nitro-benzène (2.10 g, 9.72 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre jaune (**2.107 g, 96%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.19 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 8.13 - 8.08 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.47 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 5.03 (s, 2H, **H₁**), 2.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H₂**), 2.04 – 1.92 (m, 2H, **H₃**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.3 (**C^{IV}=O**), 148.3 (**C^{IV}-NO₂**), 139.1 (**C^{IV}**), 135.0 (**C_{Ar}**), 129.3 (**C_{Ar}**), 123.6 (**C_{Ar}**), 122.5 (**C_{Ar}**), 42.0 (**C₁**), 32.7 (**C₂**), 17.0 (**C₃**).

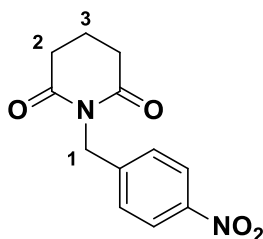
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₂H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺: 249.0869; mesuré : 249.0870

IR (cm⁻¹) : 3185, 3089 (ν =C-H_{Aryl}), 2966 (ν C-H_{alkyl}), 1716, 1666 (ν C=O), 1597, 1349 (ν N=O), 1515 (ν C=C_{Aryl}), 1425 (δ -CH₂-), 1329 (ν C-N)

T_f : 74-76°C

R_f : 0.31 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(4-nitrobenzyl)pipéridine-2,6-dione (15)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec du glutarimide (581 mg, 5.14 mmol) et du 1-(2-bromoéthyl)-4-nitro-benzène (1.22 g, 5.65 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre jaune pâle (**1.105 g, 87%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 5.02 (s, 2H, **H₁**), 2.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H₂**), 1.98 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H, **H₃**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.3 (**C^{IV}=O**), 147.2 (**C^{IV}-NO₂**), 144.4 (**C^{IV}**), 129.6 (**2x C_{Ar}**), 123.6 (**2x C_{Ar}**), 42.1 (**C₁**), 32.7 (**C₂**), 17.0 (**C₃**).

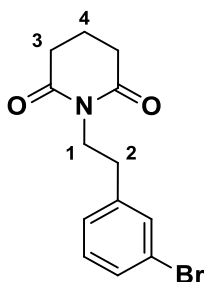
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₂H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺: 249.0869; mesuré : 249.0870

IR (cm⁻¹) : 3061 (ν =C-H_{Ar}), 2970 (ν C-H_{alkyl}), 1723, 1661 (ν C=O), 1598, 1377 (ν N=O), 1511 (ν C=C_{Ar}), 1430 (δ -CH₂-), 1333 (ν C-N)

T_f : 117-118°C

R_f : 0.37 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(3-bromophénéthyl)pipéridine-2,6-dione (16)



Synthétisé en suivant le protocole général A₄, avec de l'anhydride glutarique (1.00 g, 8.76 mmol) et du 2-(3-bromophényl)éthanamine (1.30 mL, 8.76 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre orange (**210 mg, 8%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.39 – 7.31 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.21 – 7.14 (m, 2H, **H_{Ar}**), 4.04 – 3.91 (m, 2H, **H₁**), 2.88 – 2.71 (m, 2H, **H₂**), 2.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H₃**), 2.00 – 1.80 (m, 2H, **H₄**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.2 (**C^{IV}=O**), 140.8 (**C^{IV}**), 132.0 (**C_{Ar}**), 129.9 (**C_{Ar}**), 129.5 (**C_{Ar}**), 127.6 (**C_{Ar}**), 122.3 (**C^{IV}-Br**), 40.3 (**C₁**), 33.6 (**C₂**), 32.8 (**C₃**), 17.1 (**C₄**).

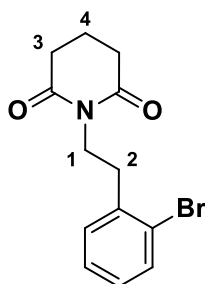
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₃H₁₅BrNO₂ [M+H]⁺: 296.0280; mesuré : 296.0279

IR (cm⁻¹) : 3057 (ν =C-H_{Ar}), 2960 (ν C-H_{alkyl}), 1722, 1664 (ν C=O), 1456 (δ -CH₂-), 1349 (ν C-N)

T_f : 55°C

R_f : 0.68 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(2-bromophényl)pipéridine-2,6-dione (17)



Synthétisé en suivant le protocole général A₄, avec de l'anhydride glutarique (1.14 g, 10 mmol) et du 2-(2-bromophényl)éthanamine (1.43 mL, 10 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre blanche (**2.10, 71%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.23 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.16 – 6.99 (m, 1H, **H_{Ar}**), 4.14 – 3.99 (m, 2H, **H₁**), 3.07 – 2.92 (m, 2H, **H₂**), 2.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H₃**), 1.98 – 1.86 (m, 2H, **H₄**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.3 (**C^{IV}=O**), 138.2 (**C^{IV}**), 132.7 (**C_{Ar}**), 131.0 (**C_{Ar}**), 128.2 (**C_{Ar}**), 127.3 (**C_{Ar}**), 124.7 (**C^{IV}-Br**), 39.1 (**C₁**), 34.0 (**C₂**), 32.9 (**C₃**), 32.8 (**C₃**), 17.1 (**C₄**).

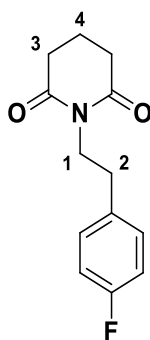
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₃H₁₅BrNO₂ [M+H]⁺: 296.0280; mesuré : 296.0280

IR (cm⁻¹) : 3061 (ν =C-H_{Ar}), 2969 (ν C-H_{alkyl}), 1723, 1661 (ν C=O), 1433 (δ -CH₂-), 1343 (ν C-N)

T_f : 50°C

R_f : 0.52 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(4-fluorophenéthyl)pipéridine-2,6-dione (18)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec du glutarimide (1.550 g, 13.7 mmol) et du 1-(2-bromoéthyl)-4-fluorobenzène (3.06 g, 15.1 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une poudre blanche (**2.15 g, 56%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.21 – 7.17 (m, 2H, **H_{Ar}**), 6.99 – 6.94 (m, 2H, **H_{Ar}**), 3.99 – 3.95 (m, 2H, **H₁**), 2.81 - 2.77 (m, 2H, **H₂**), 2.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H₃**), 1.93 – 1.86 (m, 2H, **H₄**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.2 (**C^{IV}=O**), 161.8 (**C^{IV}-F**), 134.1 (**C^{IV}**), 130.4 (**2x C_{Ar}**), 115.1 (**2x C_{Ar}**), 40.6 (**C₁**), 33.1 (**C₂**), 32.8 (**C₃**), 17.1 (**C₄**)

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ : -116.74.

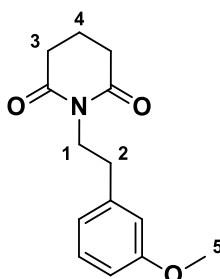
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₃H₁₅FNO₂ [**M+H**]⁺: 236.1081; mesuré : 236.1078

IR (cm⁻¹) : 3067 (ν =C-H_{Ar}), 2968 (ν C-H_{alkyl}), 1719, 1659 (ν C=O), 1507 (ν C=C_{Ar}), 1434 (δ -CH₂-), 1357 (ν C-N), 1128 (ν C-F)

T_f : 90-91°C

R_f : 0.26 (AcOEt/EP : 4/6)

1-(3-méthoxyphénéthyl)pipéridine-2,6-dione (19)



Synthétisé en suivant le protocole général A₃, avec du 1-(2-bromoéthyl)-3-méthoxybenzène (3.00 g, 21.3 mmol, 1 éq.) dans le toluène/acide acétique (50 mL / 25 mL). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une poudre jaune pâle (**4.67 g, 89%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 6.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 6.79 – 6.70 (m, 2H, **H_{Ar}**), 4.05 – 3.94 (m, 2H, **H₁**), 3.80 (s, 3H, **H₅**), 2.85 – 2.73 (m, 2H, **H₂**), 2.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, **H₃**), 1.97 – 1.84 (m, 2H, **H₄**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.2 (**C^{IV}=O**), 159.6 (**C^{IV}-OMe**), 140.1 (**C^{IV}**), 129.3 (**C_{Ar}**), 121.3 (**C_{Ar}**), 114.4 (**C_{Ar}**), 112.0 (**C_{Ar}**), 55.1 (**C₅**), 40.6 (**C₁**), 34.1 (**C₂**), 32.8 (**C₃**), 17.1 (**C₄**).

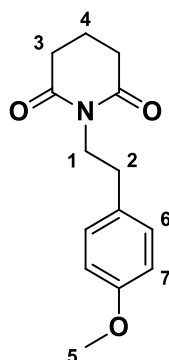
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₄H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 248.1281; mesuré : 248.1278

IR (cm⁻¹) : 3064 (ν =C-H_{Aryl}), 2966 (ν C-H_{alkyl}), 1720, 1665 (ν C=O), 1432 (δ -CH₂-), 1340 (ν C-N), 1268 (ν C-O_{Aryl})

T_f : 103°C

R_f : 0.58 (AcOEt/EP : 4/6)

1-(4-diméthoxyphénéthyl)pipéridine-2,6-dione (20)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec du glutarimide (1.10 g, 9.73 mmol) et du 1-(2-bromoéthyl)-4-méthoxybenzène (2.30 g, 10.7 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre jaune (**2.50 g, 95%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar6}), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar7}), 4.01 – 3.90 (m, 2H, H₁), 3.78 (s, 3H, H₅), 2.80 – 2.69 (m, 2H, H₂), 2.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, H₃), 1.95 – 1.83 (m, 2H, H₄).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.3 (C^{IV}=O), 158.2 (C^{IV}-OMe), 130.6 (C^{IV}), 129.9 (2x C_{Ar}), 113.7 (2x C_{Ar}), 55.2 (C₅), 40.8 (C₁), 33.1 (C₂), 32.8 (C₃), 17.1 (C₄).

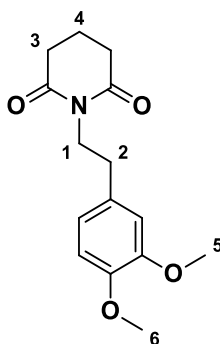
HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₄H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 248.1281; mesuré : 248.1281

IR (cm⁻¹) : 3185 (ν =C-H_{Aryl}), 2965 (ν C-H_{alkyl}), 1715, 1665 (ν C=O), 1512 (ν C=C_{Aryl}), 1423 (δ -CH₂-), 1335 (ν C-N), 1265 (ν C-O_{Aryl})

T_f : 92°C

R_f : 0.43 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(3,4-diméthoxyphénéthyl)pipéridine-2,6-dione (21)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec du glutarimide (535 mg, 4.73 mmol) et du 4-(2-bromoéthyl)-1,2-diméthoxybenzène (1.28 g, 5.20 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre blanche (**1.256 g, 96%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.84 – 6.74 (m, 3H, H_{Ar}), 4.02 – 3.93 (m, 2H, H₁), 3.88 (s, 3H, H_{5/6}), 3.85 (s, 3H, H_{5/6}), 2.81 – 2.71 (m, 2H, H₂), 2.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, H₃), 1.95 – 1.83 (m, 2H, H₄).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.3 (C^{IV}=O), 148.8 (C^{IV}-OMe), 147.6 (C^{IV}-OMe), 131.1 (C^{IV}), 120.9 (C_{Ar}), 112.1 (C_{Ar}), 111.1 (C_{Ar}), 55.8 (C₅ et C₆), 40.8 (C₁), 33.6 (C₂), 32.8 (C₃), 17.1 (C₄).

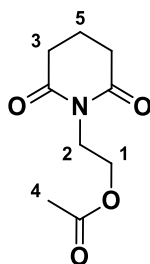
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₅H₂₀NO₄ [M+H]⁺: 278.1386; mesuré : 278.1388

IR (cm⁻¹) : 3184 (ν C-H_{Ar}), 2967 (ν C-H_{alkyl}), 1698, 1666 (ν C=O), 1514 (ν C=C_{Ar}), 1423 (δ -CH₂-), 1332 (ν C-N), 1261 (ν C-O_{Ar})

T_f : 101°C

R_f : 0.31 (AcOEt/EP : 5/5)

2-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)éthyl acétate (22)



Synthétisé en suivant le protocole général A₂, avec du glutarimide (1.00 g, 8.84 mmol) et du 2-bromoéthyl acétate (0.98 mL, 8.84 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile incolore (**816 mg, 46%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.23 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, **H**₁), 4.08 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, **H**₂), 2.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H**₃), 2.02 (s, 3H, **H**₄), 2.00 – 1.93 (m, 2H, **H**₅).

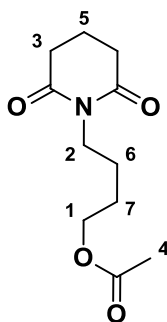
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.5 (2x**C**^{IV}=O), 171.0 (**C**^{IV}=O_{ester}), 61.5 (**C**₁), 38.4 (**C**₂), 32.7 (2x**C**₃), 20.8 (**C**₄), 17.0 (**C**₅).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₉H₁₄NO₄ [M+H]⁺: 200.0917; mesuré : 200.0917

IR (cm⁻¹) : 2978 (ν C-H_{alkyl}), 1735, 1670 (ν C=O), 1445 (δ -CH₂-), 1351 (ν C-N), 1223 (ν C-O)

R_f : 0.57 (AcOEt/EP : 5/5)

2-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)éthyl acétate (23)



Synthétisé en suivant le protocole général A₂, avec du glutarimide (2.00 g, 17.7 mmol) et du 3-bromopropyl acétate (2.57 mL, 17.7 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile aux reflets jaunes (**3.35 g, 83%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, **H₁**), 3.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₂**), 2.65 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H₃**), 2.04 (s, 3H, **H₄**), 1.98 – 1.89 (m, 2H, **H₅**), 1.67 – 1.54 (m, 4H, **H₆** et **H₇**).

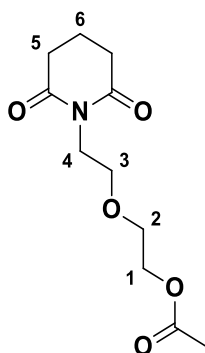
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.4 (**2xC^{IV}=O**), 171.0 (**C^{IV}=O_{ester}**), 63.9 (**C₁**), 39.1 (**C₂**), 32.8 (**2xC₃**), 26.1 (**C₇**), 24.6 (**C₆**), 20.9 (**C₄**), 17.1 (**C₅**).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₁H₁₈NO₄ [M+H]⁺: 228.1230; mesuré : 228.1227

IR (cm⁻¹) : 2959 (ν C-H_{alkyl}), 1731, 1666 (ν C=O), 1434 (δ -CH₂-), 1352 (ν C-N), 1232, 1169 (ν C-O)

R_f : 0.57 (AcOEt/EP : 5/5)

2-(2-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)ethoxy)éthyl acétate (24)



Synthétisé en suivant le protocole général A₄, avec de l'anhydride glutarique (2.28 g, 20 mmol) et du 2-(2-aminoethoxy)ethanol (2.01 mL, 20 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 7/3) sous forme d'une huile jaune (**1.22g, 34%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.20 – 4.15 (m, 2H, **H₁**), 4.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H₃**), 3.68 – 3.64 (m, 2H, **H₄**), 3.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H₂**), 2.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H₅**), 2.08 (s, 3H, **CH₃**), 2.00 – 1.91 (m, 2H, **H₆**).

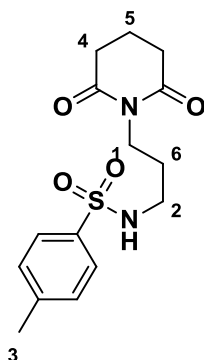
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.4 (**C^{IV}=O_{imide}**), 170.9 (**C^{IV}=O_{ester}**), 68.3 (**C₂**), 67.7 (**C₁**), 63.6 (**C₃**), 38.0 (**C₄**), 32.8 (**C₅**), 20.9 (**CH₃**), 17.1 (**C₆**).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₁H₁₈NO₅ [M+H]⁺: 244.1179; mesuré : 244.1176

IR (cm⁻¹) : 2917 (ν C-H_{alkyl}), 1731, 1668 (ν C=O), 1431 (δ -CH₂-), 1350 (ν C-N), 1229, 1114 (ν C-O)

R_f : 0.36 (AcOEt/EP : 7/3)

N-(3-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)propyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (25)



Synthétisé en suivant le protocole général A₂, avec du glutarimide (1.00 g, 8.80 mmol) et du N-(3-bromopropyl)-4-méthylbenzène sulfonamide (2.83 g, 9.70 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 7/3) sous forme d'une poudre beige (**2.42 g, 85%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 5.22 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, **NH**), 3.83 – 3.81 (m, 2H, **H₁**), 2.88 - 2.83 (m, 2H, **H₂**), 2.65 - 2.60 (m, 4H, **H₄**), 2.44 (s, 3H, **H₃**), 1.95 – 1.88 (m, 2H, **H₆**), 1.77 – 1.70 (m, 2H, **H₅**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.9 (**C^{IV}=O**), 143.1 (**C^{IV}**), 137.1 (**C^{IV}**), 129.6 (**2x C_{Ar}**), 127.1 (**2x C_{Ar}**), 40.0 (**C₂**), 36.4 (**C₁**), 32.7 (**C₄**), 31.6 (**C₄**), 27.8 (**C₆**), 21.5 (**C₃**), 17.0 (**C₅**).

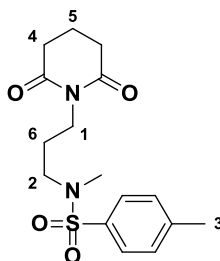
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₅H₂₁N₂O₄S [M+H]⁺: 325.1216; mesuré : 325.1217

IR (cm⁻¹) : 3260 (ν N-H), 3104 (ν =C-H_{Ar}), 2955 (ν C-H_{alkyl}), 1723, 1653 (ν C=O), 1594 (ν C=C_{Ar}), 1428 (δ -CH₂-), 1330 (ν C-N)

T_f : 82°C

R_f : 0.45 (AcOEt/EP : 7/3)

N-(3-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)propyl)-N,4-diméthylbenzènesulfonamide (26)



A une solution de NaH 60% (30mg, 0.744 mmol, 1.2 éq.) dans du DMF anhydre (3 mL), une solution de N-(3-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)propyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (200 mg, 0.62 mmol, 1 éq.) dans le DMF (0.6 mL) est ajoutée à 0°C, puis le mélange est agité pendant 1 heure à 0°C. Une solution de MeI (58 µL, 0.93 mmol, 1.5 equiv) dans le DMF (0.6 mL) est ajoutée goutte à goutte à 0°C, puis la solution est agitée 17 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'AcOEt (10 mL), traité à l'eau distillée (15 mL), extraite à l'AcOEt (2 x 10 mL). La phase organique est enfin séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) pour conduire au produit pur (**130 mg, 62%**) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 3.86 - 3.80 (m, 2H, **H₁**), 3.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, **H₂**), 2.71 (s, 3H, **N-CH₃**), 2.66 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, **H₄**), 2.42 (s, 3H, **H₃**), 2.00 - 1.90 (m, 2H, **H₆**), 1.82 - 1.72 (m, 2H, **H₅**).

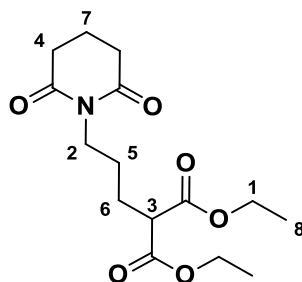
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.4 (**C^{IV}=O**), 143.2 (**C^{IV}**), 134.1 (**C^{IV}**), 129.6 (**2xC_{Ar}**), 127.4 (**2xC_{Ar}**), 47.8 (**C₂**), 37.1 (**C₁**), 34.3 (**N-CH₃**), 32.8 (**C₄**), 25.5 (**C₆**), 21.4 (**C₃**), 17.1 (**C₅**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₆H₂₃N₂O₄S [M+H]⁺: 339.1373; mesuré : 339.1378

IR (cm⁻¹) : 3028 (ν =C-H_{Ar}), 2977, 2911 (ν C-H_{alkyl}), 1720, 1659 (ν C=O), 1595 (ν C=C_{Ar}), 1431 (δ -CH₂-), 1330 (ν C-N)

R_f : 0.35 (AcOEt/EP : 5/5)

N-(2-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)éthyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (27)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec du glutarimide (215 mg, 1.90 mmol) et du diéthyl 2-(3-bromopropyl)malonate (600 mg, 2.10 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile incolore (**286 mg, 48%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.27 – 4.07 (m, 4H, **H**₁), 3.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, **H**₂), 3.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H**₃), 2.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H**₄), 1.98 – 1.82 (m, 4H, **H**₅ et **H**₆), 1.61 – 1.52 (m, 2H, **H**₇), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, **H**₈).

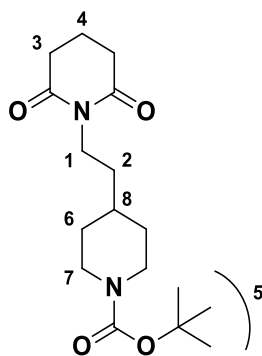
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.4 (**2x**C^{IV}=O), 169.2 (**2x**C^{IV}=O_{ester}), 61.3 (**2x**C₁), 51.6 (**C**₃), 38.8 (**C**₂), 32.8 (**2x**C₄), 25.9 (**C**₆), 25.6 (**C**₅), 17.1 (**C**₇), 14.0 (**2x**C₈).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₅H₂₄NO₆ [M+H]⁺: 314.1598; mesuré : 314.1596

IR (cm⁻¹) : 2946 (ν C-H_{alkyl}), 1745, 1724, 1669 (ν C=O), 1445 (δ -CH₂-), 1354 (ν C-N), 1247, 1135 (ν C-O)

R_f : 0.67 (AcOEt/EP : 5/5)

tert-butyl 4-(2-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)éthyl)pipéridine-1-carboxylate (28)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec du glutarimide (129 mg, 1.14 mmol) et du tert-butyl 4-(2-bromoéthyl)pipéridine-1-carboxylate (364 mg, 1.25 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une gomme jaune (**103 mg, 25%**). Le réactif bromé de départ est récupéré (206 mg, 71%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.14 - 3.98 (m, 2H, **H**₁), 3.85 – 3.74 (m, 2H, **H**₇), 2.71 – 2.58 (m, 6H, **H**₃ + **H**₇), 1.96 - 1.90 (m, 2H, **H**₄), 1.70 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H, **H**₂), 1.45 - 1.36 (m, 12H, **H**₅ + **H**₆ + **H**₈), 1.18– 1.08 (m, 2H, **H**₆).

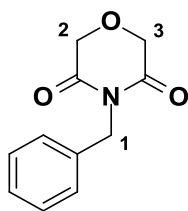
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.3 (**C**^{IV}=O_{imide}), 154.8 (**C**^{IV}=O_{ester}), 79.2 (**C**^{IV}_{t-Bu}), 37.4 (**C**₇), 34.5 (**C**₁), 34.1 (**C**₂), 32.8 (**C**₃), 31.9 (**C**₆ + **C**₄), 28.4 (**C**₅), 17.1 (**C**₈).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₇H₂₉N₂O₄ [M+H]⁺: 325.2121; mesuré : 325.2124

IR (cm⁻¹) : 2926 (ν C-H_{alkyl}), 1716, 1662 (ν C=O), 1419 (δ -CH₂-), 1356 (ν C-N), 1244, 1152 (ν C-O)

R_f : 0.36 (AcOEt/EP : 5/5)

4-benzylmorpholine-3,5-dione (29)

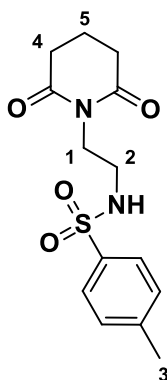


Synthétisé en suivant le protocole général A₃, avec la 1,4-dioxane-2,6-dione (2.48 g, 21.4 mmol, 1 éq.) et la benzylamine (2.33 mL, 21.4 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une gomme jaune (**1.219 g, 28%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.45 – 7.23 (m, 5H, **H_{Ar}**), 4.93 (s, 2H, **H₁**), 4.34 (s, 4H, **H₂ + H₃**)

R_f : 0.38 (AcOEt/EP : 2/8)

N-(2-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)éthyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (30)



Synthétisé en suivant le protocole général A₂, avec du glutarimide (1.00 g, 8.80 mmol) et du N-(2-bromoéthyl)-4-méthylbenzène sulfonamide (2.70 g, 9.70 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 7/3) sous forme d'une poudre beige (**2.57 g, 94%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 4.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, **NH**), 3.94 – 3.88 (m, 2H, **H₁**), 3.17 (dd, *J* = 11.4, 5.9 Hz, 2H, **H₂**), 2.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H₄**), 2.42 (s, 3H, **H₃**), 1.97 – 1.89 (m, 2H, **H₅**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 173.2 (**2xC^{IV}=O**), 143.3 (**C^{IV}_{Ar}**), 137.1 (**C^{IV}_{Ar}**), 129.6 (**2xC_{Ar}**), 127.0 (**2xC_{Ar}**), 41.6 (**C₁**), 38.2 (**C₂**), 32.6 (**2xC₄**), 21.4 (**C₃**), 16.8 (**C₅**).

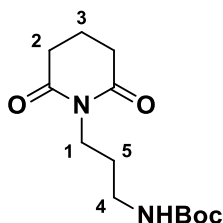
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₄H₁₉N₂O₄S [M+H]⁺: 311.1060; mesuré : 311.1060

IR (cm⁻¹) : 3223 (ν N-H), 3184, 3066 (ν =C-H_{Aryl}), 2923 (ν C-H_{alkyl}), 1698, 1666 (ν C=O), 1597 (ν C=C_{Aryl}), 1426 (δ -CH₂-), 1328 (ν C-N)

T_f : 72°C

R_f : 0.38 (AcOEt/EP : 7/3)

tert-butyl (3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propyl)carbamate (31)



Synthétisé en suivant le protocole général A₁, avec du glutarimide (735 mg, 6.50 mmol) et du tert-butyl (3-bromopropyl)carbamate (1.702 g, 7.15 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 6/4) sous forme d'une huile incolore (**1.355 g, 77%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.99 (s, 1H, **NH**), 3.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, **H₁**), 3.08 – 3.04 (m, 2H, **H₄**), 2.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, **H₂**), 2.00 – 1.89 (m, 2H, **H₃**), 1.71 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H, **H₅**), 1.44 (s, 9H, **H_{boc}**).

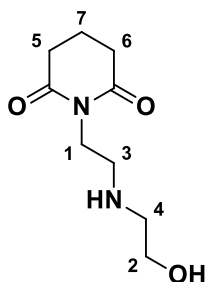
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.7 (**C^{IV}=O_{imide}**), 155.9 (**C^{IV}=O_{ester}**), 79.0 (**C^{IV}_{t-Bu}**), 37.3 (**C₁**), 36.8 (**C₃**), 32.8 (**C₂**), 28.4 (**3xC_{t-Bu}**), 28.3 (**C₄**), 17.1 (**C₅**).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₃H₂₃N₂O₄ [M+H]⁺: 271.1652; mesuré : 271.1650

IR (cm⁻¹) : 2965 (ν C-H_{alkyl}), 1715, 1668 (ν C=O), 1433 (δ -CH₂-), 1351 (ν C-N), 1240, 1151 (ν C-O)

R_f : 0.39 (AcOEt/EP : 6/4)

Acétate de 2-((2-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)ethyl)amino)éthyle (32)



Synthétisé en suivant le protocole général A₃, avec de l'anhydride glutarique (2.28 g, 20 mmol) et du 2-((2-aminoéthyl)amino)ethanol (2.02 mL, 20 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (DCM/MeOH : 9/1) sous forme d'une huile orange (**1.168 g, 29%**).

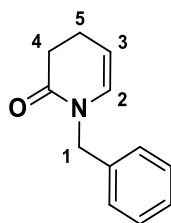
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.57 (sl, 2H, **NH + OH**), 4.33 – 4.15 (m, 2H, **H₁**), 4.08 – 3.90 (m, 2H, **H₂**), 3.64 – 3.41 (m, 4H, **H₃ + H₄**), 2.75 – 2.58 (m, 4H, **H₅ + H₆**), 2.23 – 2.10 (m, 2H, **H₇**)

R_f : 0.39 (DCM/MeOH : 9/1)

Protocole général B :

A une solution de l'imide N-substitué correspondant (1 éq.) dans le toluène anhydre (~ 10 mL par mmol d'imide) sous argon et à -78 °C, une solution de Super – Hydride® à 1M dans le toluène (1.2 éq.) est ajoutée goutte à goutte. La solution résultante est agitée 1 h à -78 °C, puis la DMAP (0.03 éq.), la DIEA (6.5 éq.) et le TFAA (1.2 éq.) sont ajoutés successivement dans cet ordre à -78 °C. La solution est remontée progressivement à TA, puis agitée pendant 2 h. Le mélange réactionnel est hydrolysé (eau distillée), extrait à l'acétate d'éthyle (3 fois), lavé avec une solution saturée de NaCl, séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice pour conduire au produit pur désiré.

1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (33)

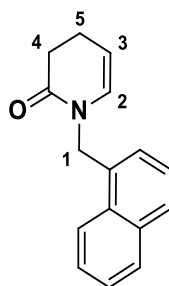


Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-benzylpipéridine-2,6-dione (2.016 g, 9.84 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**1.191 g, 65%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 – 7.14 (m, 5H, H_{Ar}), 6.04 – 5.99 (m, 1H, H_2), 5.23 – 5.07 (m, 1H, H_3), 4.69 (s, 1H, H_1), 2.59 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_4), 2.44 – 2.24 (m, 2H, H_5).

R_f : 0.52 (AcOEt/EP : 2/8)

1-(naphthalèn-1-ylméthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (34)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-(naphthalèn-1-ylméthyl)pipéridine-2,6-dione (1.2 g, 4.73 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une poudre jaune (**516 mg, 43%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.57 – 7.47 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 5.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H₂**), 5.17 (s, 2H, **H₁**), 5.13 – 5.02 (m, 1H, **H₃**), 2.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H₄**), 2.40 – 2.25 (m, 2H, **H₅**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.2 (**C^{IV}=O**), 133.8 (**C^{IV}**), 132.3 (**C^{IV}**), 131.4 (**C^{IV}**), 128.7 (**C_{Ar}**), 128.6 (**C₂**), 128.5 (**C_{Ar}**), 126.5 (**C_{Ar}**), 126.3 (**C_{Ar}**), 125.9 (**C_{Ar}**), 125.2 (**C_{Ar}**), 123.4 (**C_{Ar}**), 106.6 (**C₃**), 46.3 (**C₁**), 31.53 (**C₄**), 20.2 (**C₅**).

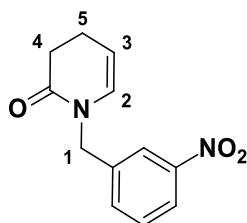
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₆H₁₆NO [M+H]⁺: 238.1226; mesuré : 238.1226

IR (cm⁻¹) : 3065 (ν =C-H_{Ar}yl), 2948 (ν C-H_{alk}yl), 1657 (ν C=O et ν C=C_{éth}yl), 1597 (ν C=C_{Ar}yl), 1438 (δ -CH₂-), 1386 (ν C-N)

T_f : 94°C

R_f : 0.45 (AcOEt/EP : 7/3)

1-(3-nitrobenzyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (35)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-(3-nitrobenzyl)pipéridine-2,6-dione (558 mg, 2.25 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une poudre jaune (**242 mg, 46%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.09 (s, 1H, H_{Ar}), 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.06 – 6.03 (m, 1H, H_2), 5.24 – 5.20 (m, 1H, H_3), 4.77 (s, 2H, H_1), 2.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_4), 2.41 – 2.36 (m, 2H, H_5).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.5 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 148.4 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{NO}_2$), 139.4 (C^{IV}), 133.6 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.2 (C_2), 122.6 (C_{Ar}), 122.2 (C_{Ar}), 107.4 (C_3), 48.5 (C_1), 31.2 (C_4), 20.3 (C_5).

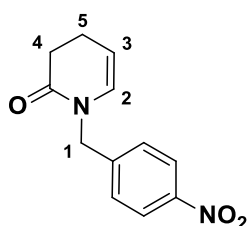
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233.0920; mesuré : 233.0919

IR (cm^{-1}) : 3165 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2968 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1658 ($\nu \text{ C}=\text{O}$), 1590, 1345 ($\nu \text{ N}=\text{O}$), 1510 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1423 (δ - CH_2 -), 1319 ($\nu \text{ C}-\text{N}$)

T_f : 78-79°C

R_f : 0.39 (AcOEt/EP : 4/6)

1-(4-nitrobenzyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (36)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-(4-nitrobenzyl)pipéridine-2,6-dione (500 mg, 2.01 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre jaune (**273 mg, 59%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.03 – 6.00 (m, 1H, H_2), 5.24 – 5.20 (m, 1H, H_3), 4.77 (s, 2H, H_1), 2.62 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_4), 2.41 – 2.35 (m, 2H, H_5).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.5 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 147.3 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{NO}_2$), 144.7 (C^{IV}), 129.2 (C_2), 128.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 123.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 107.4 (C_3), 48.6 (C_1), 31.2 (C_4), 20.3 (C_5).

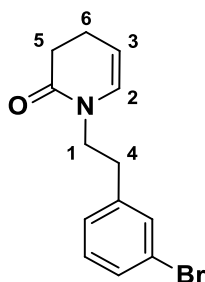
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233.0920; mesuré : 233.0918

IR (cm^{-1}) : 3106 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2964 ($\nu\text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1650 ($\nu\text{ C}=\text{O}$), 1542, 1341 ($\nu\text{ N}=\text{O}$), 1500 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1432 ($\delta-\text{CH}_2-$), 1321 ($\nu\text{ C}-\text{N}$)

T_f : 63-64°C

R_f : 0.24 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(3-bromophénéthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (37)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-(3-bromophénéthyl)pipéridine-2,6-dione (117 mg, 0.40 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une poudre jaune (**92 mg, 83%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22 – 7.02 (m, 2H, H_{Ar}), 5.85 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_2), 5.13 – 5.00 (m, 1H, H_3), 3.73 – 3.57 (m, 2H, H_1), 2.88 – 2.79 (m, 2H, H_4), 2.56 – 2.42 (m, 2H, H_5), 2.35 – 2.20 (m, 2H, H_6).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.2 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 146.4 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 140.9 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 131.9 (C_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 129.9 (C_2), 129.5 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 106.0 (C_3), 47.6 (C_1), 34.4 (C_4), 31.4 (C_5), 20.2 (C_6).

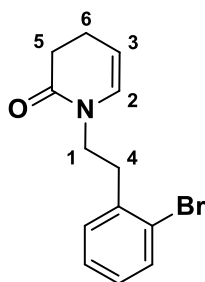
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.0331; mesuré : 280.0332

IR (cm^{-1}) : 3297 ($\nu =\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2962 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1669 ($\nu \text{ C}=\text{O}$), 1652 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{éthyl}}$), 1567 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1475 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1330 ($\nu \text{ C}-\text{N}$)

T_f : 83 – 84°C

R_f : 0.30 (AcOEt/EP : 2/8)

1-(2-bromophényl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (38)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-(2-bromophényl)pipéridine-2,6-dione (214 mg, 0.72 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**176 mg, 87%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26 – 7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 7.13 – 7.05 (m, 1H, H_{Ar}), 5.88 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_2), 5.06 – 5.00 (m, 1H, H_3), 3.73 – 3.67 (m, 2H, H_1), 3.04 – 2.99 (m, 2H, H_4), 2.50 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_5), 2.32 – 2.23 (m, 2H, H_6).

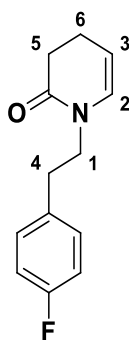
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.3 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 138.0 (C^{IV}), 132.8 (C_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 130.0 (C_2), 128.2 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 124.5 (C^{IV}), 105.7 (C_3), 46.1 (C_1), 35.0 (C_4), 31.4 (C_5), 20.2 (C_6).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.0331; mesuré : 280.0328

IR (cm^{-1}) : 3324 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2950 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1622 ($\nu \text{ C}=\text{O}$ et $\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{éthyl}}$), 1564 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1471 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1330 ($\nu \text{ C}-\text{N}$)

R_f : 0.30 (AcOEt/EP : 2/8)

1-(4-fluorophényl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (39)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-(4-fluorophényl)pipéridine-2,6-dione (500 mg, 1.54 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 7/3) sous forme d'une huile orange (**152 mg, 32%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.17 – 7.13 (m, 2H, H_{Ar}), 6.99– 6.95 (m, 2H, H_{Ar}), 5.86 – 5.83 (m, 1H, H_2), 5.07 – 5.03 (m, 1H, H_3), 3.67 – 3.63 (m, 2H, H_1), 2.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_4), 2.48 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_5), 2.29 – 2.24 (m, 2H, H_6).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.2 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 161.4 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{F}$), 134.2 (C^{IV}), 130.3 (C_2), 130.2 (C_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 115.3 (C_{Ar}), 115.1 (C_{Ar}), 105.9 (C_3), 47.8 (C_1), 34.0 (C_4), 31.4 (C_5), 20.2 (C_6).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -116.75

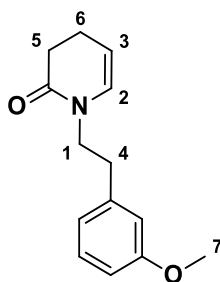
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 220.1132; mesuré : 220.1131

IR (cm^{-1}) : 3272 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2949 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1603 ($\nu \text{ C}=\text{O}$), 1509 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1416 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1329 ($\nu \text{ C}-\text{N}$), 1157, 1141 ($\nu \text{ C}-\text{F}$)

T_f : 40°C

R_f : 0.54 (AcOEt/EP : 4/6)

1-(3-méthoxyphénéthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (40)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-(3-méthoxyphénéthyl)pipéridine-2,6-dione (1.0 g, 4.04 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile orange (**626 mg, 67%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 6.85 – 6.71 (m, 3H, **H_{Ar}**), 5.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H₂**), 5.09 – 5.02 (m, 1H, **H₃**), 3.79 (s, 3H, **H₇**), 3.70 – 3.65 (m, 2H, **H₁**), 2.85 – 2.81 (m, 2H, **H₄**), 2.49 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, **H₅**), 2.31 – 2.24 (m, 2H, **H₆**).

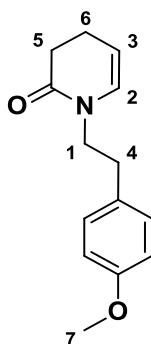
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.2 (**C^{IV}=O**), 159.7 (**C^{IV}-OMe**), 140.2 (**C^{IV}_{Ar}**), 130.1 (**C₂**), 129.4 (**C_{Ar}**), 121.2 (**C_{Ar}**), 114.5 (**C_{Ar}**), 111.9 (**C_{Ar}**), 105.8 (**C₃**), 55.1 (**C₇**), 47.9 (**C₁**), 34.9 (**C₄**), 31.4 (**C₅**), 20.2 (**C₆**).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₄H₁₈NO₂ [M+H]⁺: 232.1332; mesuré : 232.1332

IR (cm⁻¹) : 3107 (ν =C-H_{Aryl}), 2985 (ν C-H_{alkyl}), 1698 (ν C=O), 1651 (ν C=C_{éthyl}), 1549 (ν C=C_{Aryl}), 1451 (δ -CH₂-), 1366 (ν C-N), 1213 (ν C-O)

R_f : 0.27 (AcOEt/EP : 2/8)

1-(4-méthoxyphénéthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (41)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-(4-méthoxyphénéthyl)pipéridine-2,6-dione (500 mg, 2.02 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile orange (**300 mg, 64%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_2), 5.11 – 5.04 (m, 1H H_3), 3.81 (s, 3H, H_7), 3.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_1), 2.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_4), 2.50 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_5), 2.35 – 2.25 (m, 2H, H_6).

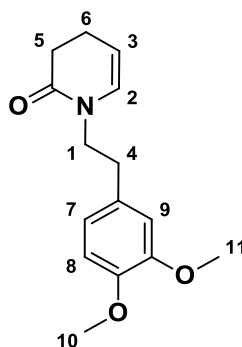
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.1 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 158.2 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{OMe}$), 130.6 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 130.1 (C_2), 129.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 113.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 105.7 (C_3), 55.2 (C_7), 48.0 (C_1), 33.9 (C_4), 31.4 (C_5), 20.2 (C_6).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 232.1332; mesuré : 232.1332

IR (cm^{-1}) : 3167 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2945 ($\nu\text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1659 ($\nu\text{ C}=\text{O}$), 1631 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{éthyl}}$), 1519 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1434 ($\delta-\text{CH}_2-$), 1396 ($\nu\text{ C}-\text{N}$), 1266 ($\nu\text{ C}-\text{O}$)

R_f : 0.36 (AcOEt/EP : 2/8)

1-(3,4-diméthoxyphénéthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (42)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-(3,4-diméthoxyphénéthyl)pipéridine-2,6-dione (500 mg, 1.80 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une huile orange (**330 mg, 70%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.78 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}7}$ et $\text{H}_{\text{Ar}8}$), 6.72 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}9}$), 5.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_2), 5.08 – 5.01 (m, 1H, H_3), 3.87 (s, 3H, $\text{H}_{10\text{ou}11}$), 3.86 (s, 3H, $\text{H}_{10\text{ou}11}$), 3.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_1), 2.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_4), 2.49 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_5), 2.32 – 2.23 (m, 2H, H_6).

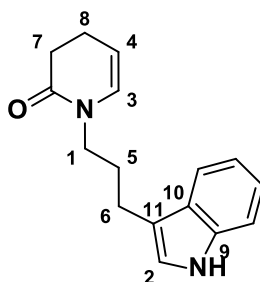
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.2 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 148.8 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{OMe}$), 147.6 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{OMe}$), 131.2 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 130.1 (C_2), 120.8 (C_{Ar}), 112.1 (C_{Ar}), 111.2 (C_{Ar}), 105.7 (C_3), 55.8 ($\text{C}_{10\text{ou}11}$), 55.7 ($\text{C}_{10\text{ou}11}$), 48.1 (C_1), 34.4 (C_4), 31.4 (C_5), 20.2 (C_6).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262.1437; mesuré : 262.1439

IR (cm^{-1}) : 3408 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2939 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1651 ($\nu \text{ C}=\text{O}$), 1640 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{éthyl}}$), 1514 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1416 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1386 ($\nu \text{ C}-\text{N}$), 1260, 1234 ($\nu \text{ C}-\text{O}$)

R_f : 0.27 (AcOEt/EP : 2/8)

1-(3-(1H-indol-3-yl)propyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (43)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec du 1-(3-(1H-indol-3-yl)propyl)pipéridine-2,6-dione (500 mg, 1.85 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une huile jaune (**50 mg, 10%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (sl, 1H, NH), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.04 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}2}$), 6.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_3), 5.15 – 5.09 (m, 1H, H_4), 3.58 – 3.52 (m, 2H, H_1), 2.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_6), 2.51 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_7), 2.34 – 2.24 (m, 2H, H_8), 2.04 – 1.89 (m, 2H, H_5).

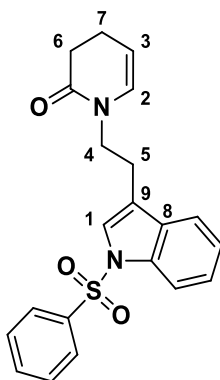
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.3 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 129.9 (C_3), 127.3 (C^{IV}_9), 127.0 ($\text{C}^{\text{IV}}_{10}$), 121.9 (C_{Ar}), 121.3 (C_{Ar}), 119.1 (C_{Ar}), 118.7 (C_{Ar}), 115.5 ($\text{C}^{\text{IV}}_{11}$), 111.0 (C_{Ar}), 106.0 (C_4), 45.8 (C_1), 31.4 (C_7), 28.7 (C_5), 22.2 (C_8), 20.3 (C_6).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255.1491; mesuré : 255.1491

IR (cm^{-1}) : 3296 (ν N-H), 3056 (ν =C- H_{Aryl}), 2960 (ν C- H_{alkyl}), 1680 (ν C=O et ν C=C $_{\text{éthyl}}$), 1432 (δ -CH $_2$ -), 1345 (ν C-N)

R $_f$: 0.38 (AcOEt/EP : 4/6)

1-(2-(1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)éthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (44)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec du 1-(2-(1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (370 mg, 0.93 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**240 mg, 63%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.54 (dd, *J* = 17.4, 7.7 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.36 (s, 1H, **H_{Ar1}**), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.28 – 7.24 (m, 1H, **H_{Ar}**), 5.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H₂**), 4.97 – 4.90 (m, 1H, **H₃**), 3.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, **H₄**), 2.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H₅**), 2.47 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, **H₆**), 2.27 – 2.18 (m, 2H, **H₇**).

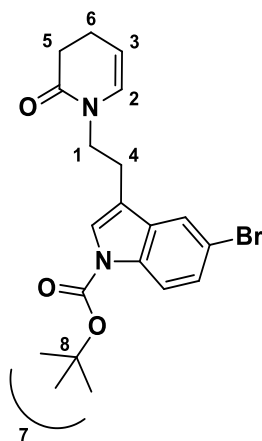
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.2 (**C^{IV}=O**), 138.3 (**S-C^{IV}**), 135.2 (**N-C^{IV}**), 133.6 (**C_{Ar}**), 130.7 (**C^{IV}₈**), 129.99 (**C₂**), 129.1 (**2x C_{Ar}**), 126.6 (**2x C_{Ar}**), 124.8 (**C_{Ar}**), 123.3 (**C_{Ar}**), 123.2 (**C_{Ar}**), 119.7 (**C^{IV}₉**), 119.4 (**C_{Ar}**), 113.7 (**C₁**), 105.8 (**C₃**), 46.3 (**C₄**), 31.3 (**C₆**), 24.0 (**C₅**), 20.2 (**C₇**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₂₁H₂₁N₂O₃S [M+H]⁺: 381.1267; mesuré : 381.1267

IR (cm⁻¹) : 3044 (ν =C-H_{Ar}yl), 2967 (ν C-H_{alk}yl), 1684 (ν C=O et ν C=C_{éthyl}), 1431 (δ -CH₂-), 1367 (ν C-N), 1080 (ν S=O)

R_f : 0.59 (AcOEt/EP : 2/8)

tert-butyl 5-bromo-3-(2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)éthyl)-1H-indole-1-carboxylate (45)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec du tert-butyl 5-bromo-3-(2-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)éthyl)-1H-indole-1-carboxylate (150 mg, 0.42 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une gomme jaune (**94 mg, 53%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 – 7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 5.89 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_2), 5.11 – 5.00 (m, 1H, H_3), 3.76 – 3.68 (m, 2H, H_1), 2.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_4), 2.52 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_5), 2.35 – 2.23 (m, 2H, H_6), 1.65 (s, 9H, H_7).

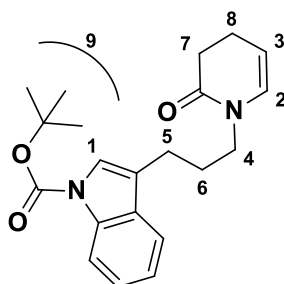
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.3 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 149.3 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester}}$), 134.2 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 132.2 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 130.0 (C_{Ar}), 127.2 (C_2), 124.4 (C_{Ar}), 121.6 (C_{Ar}), 116.8 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 116.7 (C_{Ar}), 115.9 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 106.0 (C_3), 83.9 (C^{IV}_8), 46.6 (C_1), 31.3 (C_5), 28.1 ($3\times\text{C}_7$), 23.9 (C_4), 20.2 (C_6).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419.0964; mesuré : 419.0963

IR (cm^{-1}) : 3276 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2977 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1726, 1656 ($\nu \text{ C}=\text{O}$), 1651 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{éthyl}}$), 1564 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1448 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1374 ($\nu \text{ C}-\text{N}$), 1256, 1113 ($\nu \text{ C}-\text{O}$)

R_f : 0.37 (AcOEt/EP : 2/8)

tert-butyl 3-(3-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)propyl)-1H-indole-1-carboxylate (46)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec du tert-butyl 3-(3-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)propyl)-1H-indole-1-carboxylate (300 mg, 0.81 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une huile jaune (**183 mg, 64%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (s, 1H, H_1), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.38 (s, 1H, H_{Ar}), 7.33 – 7.29 (m, 1H, H_{Ar}), 7.25 – 7.21 (m, 1H, H_{Ar}), 6.02 – 5.99 (m, 1H, H_2), 5.15 – 5.11 (m, 1H, H_3), 3.59 – 3.55 (m, 2H, H_4), 2.72 – 2.68 (m, 2H, H_5), 2.54 – 2.50 (m, 2H, H_7), 2.33 – 2.28 (m, 2H, H_8), 2.02 – 1.95 (m, 2H, H_6), 1.67 (s, 9H, H_9).

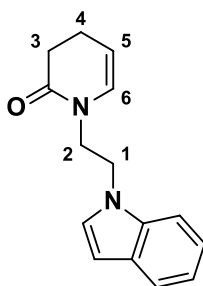
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.3 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 149.8 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester}}$), 130.5 (C^{IV}), 129.9 (C_2), 124.3 (C_{Ar}), 122.4 (C_{Ar}), 122.3 (C^{IV}), 120.1 (C_{Ar}), 118.8 (C_{Ar}), 115.2 (C_{Ar}), 106.1 (C_3), 83.3 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{t-Bu}}$), 45.9 (C_4), 31.4 (C_7), 28.2 (C_9), 28.0 (C_8), 22.1 (C_6), 20.3 (C_5).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 355.2016; mesuré : 355.2014

IR (cm^{-1}) : 3145 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2980 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1720, 1650 ($\nu \text{ C}=\text{O}$), 1670 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{éthyl}}$), 1540 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1421 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1380 ($\nu \text{ C}-\text{N}$), 1249, 1126 ($\nu \text{ C}-\text{O}$)

R_f : 0.37 (AcOEt/EP : 2/8)

1-(2-(1H-indol-1-yl)ethyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (47)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de l'acétate de 1-(2-(1H-indol-1-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (172 mg, 0.61 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une huile jaune (**25 mg, 15%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.37 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.20 (dt, 1H, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, H_{Ar}), 7.10 (dt, 1H, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, H_{Ar}), 7.02 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, H_{Ar}), 6.50 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz, H_{Ar}), 5.34 (dt, 1H, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, H_6), 4.81 (q, 1H, $J = 4$ Hz, H_5), 3.80 (t, 2H, $J = 6$ Hz, H_1), 2.46 (t, 2H, $J = 8$ Hz, H_2), 2.14 – 2.10 (m, 2H, H_3), 1.27 – 1.20 (m, 2H, H_4)

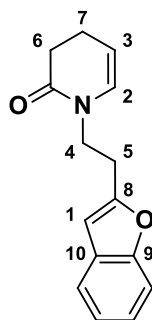
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.6 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 129.8 (C^{IV}), 127.6 (C_6), 121.7 (C^{IV}), 121.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 119.5 (C_{Ar}), 109.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 106.9 (C_5), 101.9 (C_{Ar}), 47.2 (C_2), 44.4 (C_1), 31.2 (C_3), 19.9 (C_4)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.1262; mesuré : 241.1262

IR (cm^{-1}) : 3150 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2974 ($\nu\text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1723, 1650 ($\nu\text{ C}=\text{O}$), 1673 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{éthyl}}$), 1531 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1428 ($\delta-\text{CH}_2-$), 1372 ($\nu\text{ C}-\text{N}$)

R_f : 0.18 (AcOEt/EP : 3/7)

1-(2-(benzofuran-2-yl)éthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (48)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-(2-(benzofuran-2-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (34 mg, 0.13 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une huile orange (**30 mg, 94%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.23 – 7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 6.45 (s, 1H, H_1), 5.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_2), 5.05 – 4.99 (m, 1H, H_3), 3.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_4), 3.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_5), 2.51 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_6), 2.30 – 2.23 (m, 2H, H_7).

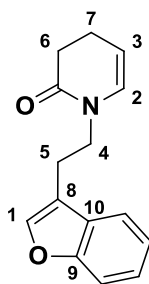
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.4 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 155.6 (C^{IV}_8), 154.7 (C^{IV}_9), 129.9 (C_2), 128.7 (C_{Ar}), 123.5 ($\text{C}^{\text{IV}}_{10}$), 122.5 (C_{Ar}), 120.4 (C_{Ar}), 110.7 (C_{Ar}), 106.0 (C_3), 103.7 (C_1), 45.1 (C_4), 31.3 (C_6), 27.7 (C_5), 20.2 (C_7).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 242.1175; mesuré : 242.1173

IR (cm^{-1}) : 3032 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2976 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1678 ($\nu \text{ C}=\text{O}$ et $\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{éthyl}}$), 1445 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1376 ($\nu \text{ C}-\text{N}$), 1233 ($\nu \text{ C}-\text{O}$)

R_f : 0.55 (AcOEt/EP : 4/6)

1-(2-(benzofuran-3-yl)éthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (49)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-(2-(benzofuran-3-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (99 mg, 0.39 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile orange (**36 mg, 40%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : δ 7.63 – 7.61 (m, 1H ; H_{Ar}), 7.48 – 7.45 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 – 7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 5.91 – 5.88 (m, 1H, H_2), 5.06 – 5.02 (m, 1H, H_3), 3.78 – 3.75 (m, 2H, H_4), 2.98 – 2.94 (m, 2H, H_5), 2.51 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_6), 2.30 – 2.24 (m, 2H, H_7).

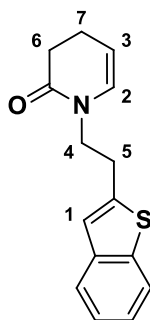
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.3 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 155.3 (C^{IV}_9), 141.8 (C_1), 130.0 (C_2), 127.9 ($\text{C}^{\text{IV}}_{10}$), 124.3 (C_{Ar}), 122.4 (C_{Ar}), 119.4 (C_{Ar}), 117.0 (C^{IV}_8), 111.5 (C_{Ar}), 105.9 (C_3), 46.2 (C_4), 31.4 (C_6), 22.8 (C_5), 20.2 (C_7).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 242.1175; mesuré : 242.1175

IR (cm^{-1}) : 3064 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2939 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1655 ($\nu \text{ C}=\text{O}$ et $\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{éthyl}}$), 1452 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1384 ($\nu \text{ C}-\text{N}$), 1223 ($\nu \text{ C}-\text{O}$)

R_f : 0.27 (AcOEt/EP : 2/8)

1-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)éthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (50)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (66 mg, 0.24 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une huile orange (**25 mg, 40%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.31 – 7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.05 (s, 1H, H_1), 5.94 – 5.90 (m, 1H, H_2), 5.06 – 5.01 (m, 1H, H_3), 3.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_4), 3.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_5), 2.52 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_6), 2.31 – 2.26 (m, 2H, H_7).

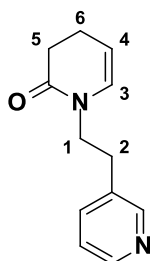
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.3 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 141.8 (C^{IV}), 140.0 (C^{IV}), 139.5 (C^{IV}), 130.1 (C_2), 124.1 (C_{Ar}), 123.7 (C_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 122.1 (C_{Ar}), 122.1 (C_1), 106.0 (C_3), 47.6 (C_4), 31.4 (C_6), 29.7 (C_5), 20.2 (C_7).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 258.0863; mesuré : 258.0864

IR (cm^{-1}) : 3023 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2945 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1678 ($\nu \text{ C}=\text{O}$ et $\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{éthyl}}$), 1444 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1367 ($\nu \text{ C}-\text{N}$)

R_f : 0.61 (AcOEt/EP : 4/6)

1-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (51)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de la 1-(2-(pyridin-3-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (130 mg, 0.59 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une huile orange (**30 mg, 25%**).

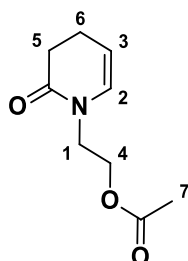
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : δ 8.43 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.30 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.62 (dt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.90 – 5.84 (m, 1H, H_3), 5.04 – 5.01 (m, 1H, H_4), 3.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_1), 2.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_2), 2.55 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_5), 2.41 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_6)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 202.1106; mesuré : 202.1105

IR (cm^{-1}) : 3014 ($\nu =\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2978 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1674, 1672 ($\nu \text{ C}=\text{O}$ et $\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{éthyl}}$), 1412 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1350 ($\nu \text{ C}-\text{N}$)

R_f : 0.27 (AcOEt/EP : 3/7)

Acétate 2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl) d'éthyle (52)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de l'acétate de 2-(2,6-dioxopipéridin-1-yl) d'éthyle (1.2 g, 6.13 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une huile jaune (**464 mg, 41%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.04 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, **H₂**), 5.17 – 5.09 (m, 1H, **H₃**), 4.22 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, **H₁**), 3.71 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, **H₄**), 2.57 – 2.48 (m, 2H, **H₅**), 2.37 – 2.26 (m, 2H, **H₆**), 2.05 (s, 3H, **H₇**).

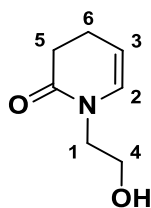
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.7 (**C^{IV}=O**), 169.5 (**C^{IV}=O_{ester}**), 130.2 (**C₂**), 105.9 (**C₃**), 62.3 (**C₄**), 45.1 (**C₅**), 32.7 (**C₅**), 31.2 (**C₆**), 20.1 (**C₇**)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 184.0968; mesuré : 184.0967

IR (cm^{-1}) : 2957 (ν C- H_{alkyl}), 1656, 1652 (ν C=O), 1632 (ν C=C $_{\text{éthyl}}$), 1542, 1341 (ν N=O), 1446 (δ -CH₂-), 1361 (ν C-N), 1168 (ν C-O)

R_f : 0.43 (AcOEt/EP : 4/6)

1-(2-hydroxyéthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (53)



Une solution d'acétate 2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl) d'éthyle (480 mg, 2.62 mmol, 1 éq.) et de K_2CO_3 (725 mg, 5.24 mmol, 2 éq.) dans le méthanol (5 mL) est agitée 16 h à TA. Le solvant est ensuite évaporé, et le résidu est repris dans le DCM. Le K_2CO_3 non soluble est filtré, puis le DCM est évaporé. Après purification par chromatographie flash sur colonne de silice (DCM / MeOH : 95 / 5), le produit pur est obtenu sous forme d'une huile jaune (**282 mg, 76%**).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.07 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_2), 5.19 – 5.12 (m, 1H, H_3), 3.84 – 3.74 (m, 2H, H_1), 3.64 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H, H_4), 2.61 (s, 1H, OH), 2.55 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_5), 2.37 – 2.30 (m, 2H, H_6).

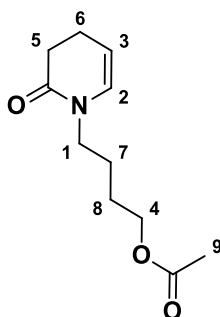
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.9 ($C^{IV}=O$), 130.5 (C_2), 106.2 (C_3), 62.1 (C_4), 49.8 (C_1), 31.1 (C_5), 20.1 (C_6).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $C_7H_{11}NO_2$ $[M+H]^+$: 142.0862; mesuré : 142.0860

IR (cm^{-1}) : 3502 (v O-H), 2945 (v C- H_{alkyl}), 1625 (v C=O et v C=C $_{éthyl}$), 1412 (δ -CH $_2$ -), 1335 (v C-N), 1048 (v C-O)

R_f : 0.29 (DCM/MeOH : 95/5)

Acétate de 4-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)de butyle (54)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de l'acétate de 2-(2,6-dioxopipéridin-1-yl) d'éthyle (1.2 g, 6.13 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**301 mg, 54%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.01 (dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, H_2), 5.19 – 5.10 (m, 1H, H_3), 4.11 – 4.02 (m, 2H, H_1), 3.52 – 3.43 (m, 2H, H_4), 2.55 – 2.44 (m, 2H, H_5), 2.35 – 2.24 (m, 2H, H_6), 2.04 (s, 3H, H_9), 1.69 – 1.57 (m, 4H, H_7 et H_8)

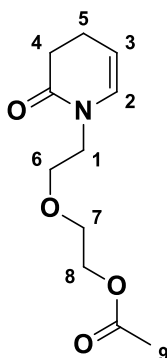
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.0 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 169.2 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester}}$), 129.7 (C_2), 106.1 (C_3), 63.9 (C_4), 45.5 (C_1), 31.3 (C_5), 25.8 (C_7), 25.1 (C_8), 20.9 (C_6), 20.3 (C_9)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 212.1281; mesuré : 212.1278

IR (cm^{-1}) : 2951 (ν C- H_{alkyl}), 1732, 1667 (ν C=O), 1652 (ν C=C $_{\text{éthyl}}$), 1415 (δ - CH_2^-), 1364 (ν C-N), 1235 (ν C- O_{ester})

R_f : 0.43 (AcOEt/EP : 5/5)

2-(2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)ethoxy)éthyl acétate (55)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec du 2-(2-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)éthoxy)éthyl acétate (400 mg, 1.64 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**76 mg, 20%**). Le substrat trop sensible s'est dégradé.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.13 – 6.10 (m, 1H, H_2), 5.11 – 5.07 (m, 1H, H_3), 4.21 – 4.18 (m, 2H), 3.65 – 3.61 (m, 6H), 2.54 – 2.50 (m, 2H), 2.33 – 2.27 (m, 2H), 2.08 (s, 3H, H_9).

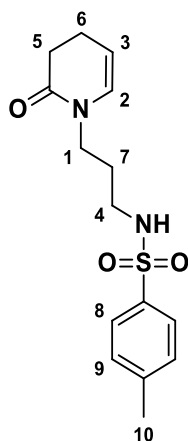
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.9 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 169.4 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester}}$), 130.8 (C_2), 105.2 (C_3), 69.6 (C_7), 68.9 (C_8), 63.4 (C_6), 45.9 (C_1), 31.3 (C_4), 20.9 (C_5), 20.1 (C_9)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 228.1230; mesuré : 228.1232

IR (cm^{-1}) : 2945 (v C- H_{alkyl}), 1731 (v C= O_{ester}), 1669 (v C= $\text{O}_{\text{enamide}}$), 1650 (v C= $\text{C}_{\text{éthyl}}$), 1443 (δ - CH_2 -), 1340 (v C-N), 1239, 1156 (v C-O)

R_f: 0.30 (AcOEt/EP : 5/5)

4-méthyl-N-(3-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)propyl)benzènesulfonamide (56)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec du N-(3-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)propyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (500 mg, 1.54 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 7/3) sous forme d'une huile orange (**152 mg, 32%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}8}$), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}9}$), 5.15 – 5.12 (m, 1H, H_2), 4.43 – 4.36 (m, 1H, H_3), 3.72 (ddd, $J = 14.7, 8.0, 1.8$ Hz, 1H, H_1), 3.24 – 3.15 (m, 1H, H_4), 2.45 (s, 3H, H_{10}), 2.43 – 2.34 (m, 2H, H_6), 2.22 – 2.12 (m, 1H, H_7), 2.05 – 1.93 (m, 2H, H_5), 1.92 – 1.84 (m, 1H, H_7), 1.81 – 1.67 (m, 2H, H_6), 1.63 (s, 1H, **NH**).

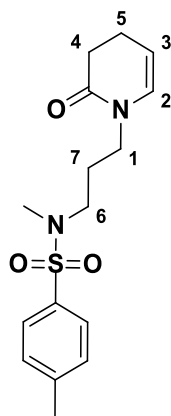
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.8 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 144.0 (C^{IV}), 137.2 (C^{IV}), 129.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}9}$), 128.3 (C_2), 127.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}8}$), 107.2 (C_3), 38.8 (C_1), 36.6 (C_4), 31.8 (C_5), 29.7 (C_7), 22.6 (C_6), 21.5 (C_{10})

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309.1267; mesuré : 309.1269

IR (cm^{-1}) : 3200 (ν N-H), 3028 (ν =C- H_{Aryl}), 2960 (ν C- H_{alkyl}), 1633 (ν C=O et C=C $_{\text{Éthyl}}$), 1595 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1459 (δ -CH $_2$ -), 1341 (ν C-N), 1156 (ν S=O)

R_f : 0.27 (AcOEt/EP : 5/5)

N,4-diméthyl-N-(3-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)propyl)benzènesulfonamide (57)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec du N-(3-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)propyl)-N,4-diméthylbenzène sulfonamide (115 mg, 0.340 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre jaune (**55 mg, 50%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.10 – 6.05 (m, 1H, H_2), 5.19 – 5.12 (m, 1H, H_3), 3.54 – 3.49 (m, 2H, H_1), 3.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_6), 2.71 (s, 3H, N- CH_3), 2.53 – 2.47 (m, 2H, H_4), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.35 – 2.26 (m, 2H, H_5), 1.88 – 1.77 (m, 2H, H_7).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.4 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 143.4 (C^{IV}), 134.0 (C^{IV}), 130.1 (C_2), 129.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 106.2 (C_3), 47.7 (C_6), 43.8 (C_1), 34.8 (N- CH_3), 31.3 (C_4), 26.7 (C_5), 21.4 (C_7), 20.3 (CH_3)

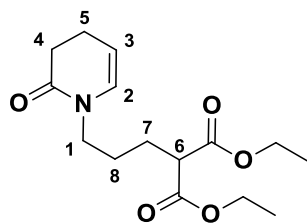
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323.1423; mesuré : 323.1425

IR (cm^{-1}) : 3102 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2967 ($\nu\text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1669 ($\nu\text{ C}=\text{O}$ et $\text{C}=\text{C}_{\text{Éthyl}}$), 1525 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1429 ($\delta\text{ -CH}_2\text{-}$), 1352 ($\nu\text{ C}-\text{N}$), 1142 ($\nu\text{ S}=\text{O}$)

T_f : 103-104°C

R_f : 0.31 (AcOEt/EP : 5/5)

Diéthyl-2-(3-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)propyl)malonate (58)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec du diéthyl 2-(3-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)propyl) malonate (700 mg, 2.11 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**270 mg, 43%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.01 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_2), 5.15 (dt, $J = 7.8, 4.4$ Hz, 1H, H_3), 4.22 (dt, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 4H, $\text{CH}_{2\text{ester}}$), 3.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_1), 3.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_6), 2.52 (dd, $J = 9.0, 7.1$ Hz, 2H, H_4), 2.33 (ddq, $J = 8.6, 4.3, 2.6, 1.8$ Hz, 2H, H_5), 1.96 – 1.86 (m, 2H, H_7), 1.73 – 1.59 (m, 2H, H_8), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $\text{CH}_{3\text{ester}}$).

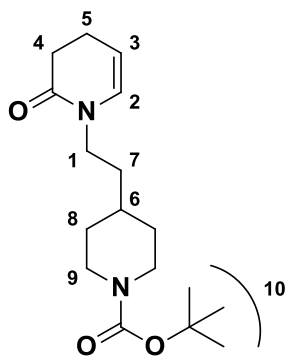
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.2 ($3\times\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 129.7 (C_2), 106.2 (C_3), 61.3 ($\text{CH}_{2\text{ester}}$), 51.5 (C_6), 45.4 (C_1), 31.3 (C_4), 26.3 (C_5), 25.7 (C_7), 20.3 (C_8), 14.0 ($\text{CH}_{3\text{ester}}$)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298.1648; mesuré : 298.1650

IR (cm^{-1}) : 2956 (ν C- H_{alkyl}), 1747, 1728 (ν C=O $_{\text{ester}}$), 1698 (ν C=O $_{\text{enamide}}$), 1667 (ν C=C $_{\text{éthyl}}$), 1455 (δ -CH $_2$ -), 1386 (ν C-N), 1209 (ν C-O $_{\text{ester}}$)

R $_f$: 0.42 (AcOEt/EP : 5/5)

tert-butyl 4-(2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)éthyl)pipéridine-1-carboxylate (59)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec du tert-butyl 4-(2-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)éthyl)pipéridine-1-carboxylate (89 mg, 0.27 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une huile jaune (**53 mg, 63%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.00 – 5.98 (m, 1H, **H₂**), 5.16 – 5.12 (m, 1H, **H₃**), 4.15 – 4.00 (m, 2H, **H₁**), 3.51 – 3.47 (m, 2H, **H₉**), 2.71 – 2.64 (m, 2H, **H₉**), 2.50 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, **H₄**), 2.33 – 2.27 (m, 2H, **H₅**), 1.69 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H, **H₈**), 1.52 – 1.46 (m, 2H, **H₈**), 1.45 (s, 9H, **H₁₀**), 1.43 – 1.36 (m, 1H, **H₆**), 1.17 – 1.07 (m, 2H, **H₇**).

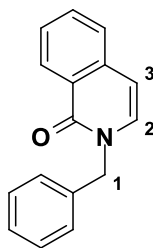
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.1 (**C^{IV}=O**), 154.8 (**C^{IV}=O_{ester}**), 129.5 (**C₂**), 106.2 (**C₃**), 79.2 (**C^{IV}_{t-Bu}**), 43.5 (**2xC₉ + C₁**), 35.1 (**C₇**), 33.6 (**C₄**), 31.9 (**2xC₈**), 31.4 (**C₅**), 28.4 (**C₁₀**), 20.3 (**C₆**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₇H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺: 309.2172; mesuré : 309.2173

IR (cm⁻¹) : 2925 (ν C-H_{alkyl}), 1682 (ν C=O), 1667 (ν C=C_{éthyl}), 1416 (δ -CH₂-), 1364 (ν C-N), 1166 (ν C-O)

R_f : 0.33 (AcOEt/EP : 4/6)

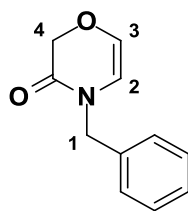
2-benzylisoquinolin-1(2H)-one (60)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec du 2-benzylisoquinoline-1,3(2H,4H)-dione (100 mg, 0.40 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**65 mg, 70%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.52 - 7.40 (m, 3H, H_{Ar}), 7.38 - 7.32 (m, 3H, H_{Ar}), 7.28 - 7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19 - 7.10 (m, 1H, H_2), 6.37 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H_3), 4.79 (s, 2H, H_1)

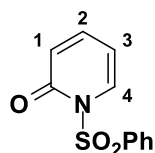
4-benzyl-2H-1,4-oxazin-3(4H)-one (61)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec du diéthyl 2-(3-(2,6-dioxopipéridin-1-yl)propyl) malonate (700 mg, 2.11 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**270 mg, 43%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 – 7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 6.15 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, H_2), 5.55 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, H_3), 4.68 (s, 2H, H_4), 4.48 (s, 2H, H_1)

1-(phenylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one (62)

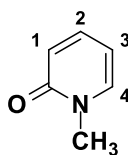


A une solution de pyridin-2(1H)-one (500 mg, 5.26 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (15 mL), du n-BuLi 2.5 M (2.32 mL, 5.79 mmol, 1.1 éq.) est additionnée goutte à goutte à -78°C sous argon. La solution résultante est agitée à -78°C pendant 1 h, puis du chlorure de benzenesulfonyle (0.74 mL, 5.79 mmol, 1.1 éq.) est additionné goutte à goutte et la solution est agitée 1 h à -78°C. Après retour à TA, le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau distillée, extrait à l'AcOEt (3x10 mL) et lavée avec une solution saturée de NaCl. Enfin la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre blanche (**161 mg, 13%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 8.19 – 8.06 (m, 3H, **H_{Ar}**), 7.74 – 7.67 (m, 1H, **H₂**), 7.63 – 7.53 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.37 – 7.30 (m, 1H, **H₄**), 6.44 (dd, *J* = 9.4, 0.8 Hz, 1H, **H₁**), 6.31 – 6.25 (m, 1H, **H₃**)

R_f : 0.42 (AcOEt/EP : 5/5)

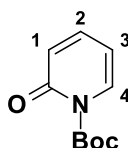
1-methylpyridin-2(1H)-one (63)



A une solution de pyridin-2-ol (1.00 g, 10.5 mmol, 1 éq.) et de K_2CO_3 (5.09 g, 36.8 mmol, 3.5 éq.) dans l'acétone (50 mL), de l'iodométhane (2.30 mL, 36.8 mmol, 3.5 éq.) est additionnée goutte à goutte. La solution résultante est agitée à 60°C pendant 48 heures, puis est filtrée et rincée à l'acétone. Le filtrat est évaporé sous vide, repris dans le $CHCl_3$ et hydrolysée à l'eau distillée. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. Le produit est obtenu suffisamment pur sans purification (**1.03 g, 90%**) sous forme d'un liquide jaune.

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40 – 7.20 (m, 2H, H_2 , H_4), 6.57 (dd, $J = 9.0, 0.9$ Hz, 1H, H_1), 6.15 (dt, $J = 6.7, 1.4$ Hz, 1H, H_3), 3.55 (s, 3H, CH_3)

tert-butyl 2-oxopyridine-1(2H)-carboxylate (64)



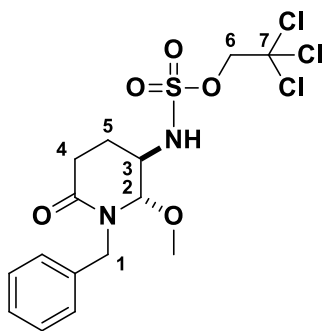
A une solution de pyridin-2(1H)-one (220 mg, 2.31 mmol, 1 éq.) et de NEt₃ (0.64 mL, 4.62 mmol, 2 éq.) dans le CHCl₃ (5 mL), une solution de Boc₂O (504 mg, 2.31 mmol, 1 éq.) dans le CHCl₃ (5 mL) est additionnée goutte à goutte. La solution résultante est agitée à température ambiante pendant 17 heures, puis est évaporée sous vide. Le résidu est repris dans Et₂O et lavé successivement avec HCl 10%, de l'eau distillée, une solution de NaHCO₃ saturées et avec une solution saturée de NaCl. Enfin la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit est obtenu suffisamment pur sans purification (**171 mg, 38%**) sous forme d'une poudre blanche.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.57 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H, **H₄**), 7.25 (ddd, *J* = 8.6, 5.1, 2.0 Hz, 1H, **H₂**), 6.50 (dd, *J* = 9.3, 5.2 Hz, 1H, **H₃**), 6.16 – 6.04 (m, 1H, **H₁**), 1.62 (s, 9H, **Boc**)

Protocole général C:

A une solution de l'énamide correspondant (1 éq.) dans le toluène anhydre (1 mL par 0.15 mmol d'énamide) sous argon, le NH_2Tces (1.5 éq.), le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (0.02 éq.) et le MeOH (12 éq.) sont ajoutés successivement. Ensuite, le $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ est ajouté et le mélange réactionnel est agité 2 heures à température ambiante. Le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , puis extrait au dichlorométhane (3 fois). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie flash pour conduire au produit désiré.

2,2,2-trichloroéthyl (1-benzyl-2-méthoxy-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (65)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec 1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (300 mg, 1.60 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une huile incolore (**627 mg, 88%**), et d'uniquelement le composé *trans*.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 – 7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, **NH**), 5.15 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H_1), 4.54 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H_6), 4.50 (dd, $J = 2.8, 1.1$ Hz, 1H, H_2), 4.40 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H_6), 4.14 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H_1), 3.92 – 3.87 (m, 1H, H_3), 3.32 (s, 3H, **OMe**), 2.56 – 2.41 (m, 2H, H_4), 2.39 – 2.29 (m, 1H, H_5), 1.89 – 1.84 (m, 1H, H_5)

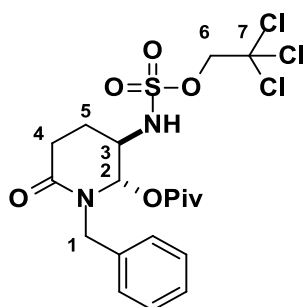
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.3 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 136.9 (C^{IV}), 129.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.2 (C_{Ar}), 93.5 (C_7), 89.6 (C_2), 78.2 (C_6), 56.8 (OCH_3), 49.7 (C_3), 49.4 (C_1), 27.2 (C_4), 21.4 (C_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445.1123, mesuré : 445.1219

IR (cm^{-1}) : 3156 (ν N-H), 3067 (ν =C- H_{Aryl}), 2940 (ν C- H_{alkyl}), 1643 (ν C=O), 1465 (δ - CH_2 -), 1363 (ν C-N), 1154 (ν C-O), 1067 (ν S=O), 850 (ν C-Cl)

R_f : 0.22 (AcOEt/EP : 3/7)

1-benzyl-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)piperidin-2-yl pivalate (66)



Produit secondaire de la réaction précédente (**70 mg, 10%**) obtenu sous forme d'une mousse blanche et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 – 7.18 (m, 5H, H_{Ar}), 6.16 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H_2), 5.37 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, NH), 5.08 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, H_1), 4.49 – 4.45 (m, 2H, H_6), 3.98 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, H_1), 3.88 – 3.79 (m, 1H, H_3), 2.71 – 2.66 (m, 1H, H_4), 2.51 – 2.44 (m, 1H, H_4), 2.20 – 2.10 (m, 2H, H_5), 1.16 – 1.12 (m, 9H, $\text{H}_{\text{t-Bu}}$)

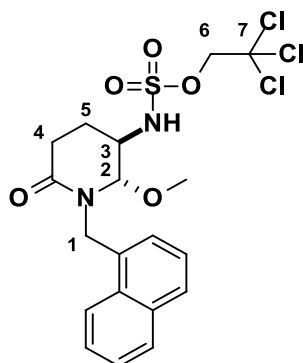
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.4 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 137.2 (C^{IV}), 129.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.0 (C_{Ar}), 93.7 (C_7), 90.7 (C_2), 77.7 (C_6), 49.3 (C_1), 48.2 (C_3), 40.1 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Piv}}$), 29.9 ($3\times\text{C}_{\text{Piv}}$), 25.9 (C_4), 21.6 (C_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 515.0498; mesuré : 515.0493

IR (cm^{-1}) : 3142 (ν N-H), 3014 (ν =C- H_{Aryl}), 2984 (ν C- H_{alkyl}), 1640 (ν C=O), 1462 (δ - CH_2 -), 1360 (ν C-N), 1155 (ν C-O), 1061 (ν S=O), 852 (ν C-Cl)

R_f : 0.11 (AcOEt/EP : 3/7)

2,2,2-trichloroéthyl (2-méthoxy-1-(naphthalén-1-ylméthyl)-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (67)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 1-(naphthalén-1-ylméthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (200 mg, 0.84 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une poudre jaune (**360 mg, 87%**) et d'un mélange *cis* / *trans* 0.4 / 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.94 – 7.85 (m, 3H_{maj} + 1.20H_{min}, H_{Ar}), 7.63 – 7.44 (m, 4H_{maj} + 1.60H_{min}, H_{Ar}), 6.05 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H_{maj}, NH), 5.83 (d, *J* = 15.2 Hz, 0.40H_{min}, NH), 4.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 0.40H_{min}, H₁), 4.70 – 4.65 (m, 0.40H_{min}, H₁), 4.59 – 4.56 (m, 0.40H_{min}, H₆), 4.48 – 4.37 (m, 2H_{maj}, H₆), 4.34 – 4.33 (m, 0.40H_{min}, H₆), 4.31 – 4.29 (m, 0.40H_{min}, H₂), 4.21 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H_{maj}, H₁), 4.11 – 4.10 (m, 1H_{maj}, H₂), 3.76 – 3.72 (m, 2H_{maj}, H₁ + H₃), 3.66 – 3.61 (m, 0.40H_{min}, H₃), 3.46 (s, 1.20H_{min}, OMe), 3.26 (s, 3H_{maj}, OMe), 2.74 – 2.59 (m, 2H_{maj} + 0.80H_{min}, H₄), 2.36 – 2.22 (m, 0.80H_{min}, H₅), 2.18 – 2.06 (m, 1H_{maj}, H₅), 1.98 – 1.85 (m, 1H_{maj}, H₅).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.7 (C^{IV}=O_{maj}), 169.3 (C^{IV}=O_{min}), 134.0 (C^{IV}_{maj}), 133.9 (C^{IV}_{min}), 131.5 (C^{IV}_{maj}), 131.4 (C^{IV}_{min}), 131.3 (C_{Ar, maj}), 129.5 (2xC_{Ar, maj}), 129.1 (2xC_{Ar, min}), 129.0 (C^{IV}_{maj}), 128.9 (C^{IV}_{min}), 127.5 (C_{Ar, maj}), 127.1 (C_{Ar, min}), 126.8 (C_{Ar, min}), 126.5 (C_{Ar, maj}), 126.2 (C_{Ar, min}), 125.4 (C_{Ar, maj}), 125.1 (C_{Ar, min}), 123.1 (C_{Ar, min}), 122.6 (C_{Ar, maj}), 93.3 (C_{2, min}), 93.0 (C_{2, maj}), 86.6 (C_{7, min}), 86.5 (C_{7, maj}), 77.9 (C_{6, min}), 77.7 (C_{6, maj}), 59.1 (OCH_{3, min}), 56.3 (OCH_{3, maj}), 53.0 (C_{3, min}), 49.0 (C_{3, maj}), 47.5 (C_{1, min}), 46.0 (C_{1, maj}), 30.0 (C_{4, min}), 27.2 (C_{4, maj}), 22.8 (C_{5, min}), 21.3 (C_{5, maj}).

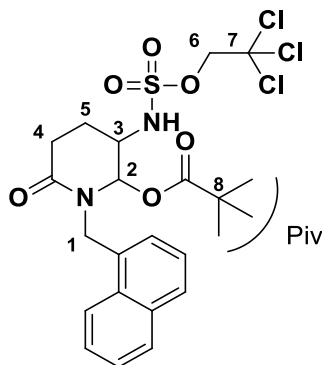
HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₉H₂₂Cl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 495.0309; mesuré : 495.0310

IR (cm⁻¹) : 3168 (ν N-H), 3052 (ν =C-H_{Aryl}), 2945 (ν C-H_{alkyl}), 1623 (ν C=O), 1457 (δ -CH₂-), 1381 (ν C-N), 1178 (ν C-O), 1080 (ν S=O), 858 (ν C-Cl)

T_f : 139 – 140°C

R_f : 0.39 (AcOEt/EP : 5/5)

**1-(naphthalèn-1-ylméthyl)-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroéthoxy)sulfonyl)amino)pipéridin-2-yl pivalate
(68)**



Produit secondaire de la réaction précédente (**20 mg, 4%**) obtenu sous forme d'une huile orange et d'un mélange *cis* / *trans* 0.15 / 1.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 – 7.82 (m, 3H_{maj} + $0.45\text{H}_{\text{min}}$, H_{Ar}), 7.55 – 7.41 (m, 4H_{maj} + $0.60\text{H}_{\text{min}}$, H_{Ar}), 6.11 – 6.09 (m, 1H_{maj} , NH), 5.99 (d, $J = 14.3$ Hz, $0.15\text{H}_{\text{min}}$, H_1), 5.87 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H_{maj} , H_1), 5.13 – 5.03 (m, $0.15\text{H}_{\text{min}}$, H_2), 4.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H_{maj} , H_2), 4.70 (s, $0.30\text{H}_{\text{min}}$, H_6), 4.68 (s, $0.15\text{H}_{\text{min}}$, NH), 4.39 (s, 2H_{maj} , H_6), 4.24 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H_{maj} , H_1), 4.13 – 4.08 (m, $0.15\text{H}_{\text{min}}$, H_1), 3.72 – 3.61 (m, 1H_{maj} + $0.15\text{H}_{\text{min}}$, H_3), 2.87 – 2.58 (m, 2H_{maj} + $0.30\text{H}_{\text{min}}$, H_4), 2.37 – 2.08 (m, 2H_{maj} + $0.30\text{H}_{\text{min}}$, H_5), 1.24 (s, 9H_{maj} + $1.35\text{H}_{\text{min}}$, OPiv).

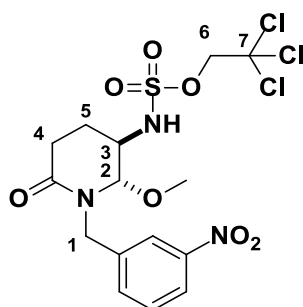
RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) δ : 177.7 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester, min}}$), 171.8 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester, maj}}$), 170.3 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{maj}}$), 168.7 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{min}}$), 159.9 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{maj}}$), 159.8 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{min}}$), 151.3 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{maj}}$), 149.6 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{min}}$), 140.5 ($\text{C}_{\text{Ar, maj}}$), 139.8 ($\text{C}_{\text{Ar, min}}$), 134.3 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{maj}}$), 134.2 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{min}}$), 129.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar, maj}}$), 129.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar, min}}$), 121.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar, min}}$), 121.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar, maj}}$), 114.9 ($\text{C}_{\text{Ar, maj}}$), 114.4 ($\text{C}_{\text{Ar, min}}$), 112.2 ($\text{C}_{\text{Ar, min}}$), 112.1 ($\text{C}_{\text{Ar, maj}}$), 93.3 (C_7, min), 91.8 (C_7, maj), 80.5 (C_2, maj), 79.1 (C_2, min), 78.3 (C_6, min), 77.9 (C_6, maj), 56.5 (C_3, maj), 55.2 (C_3, min), 52.0 (C_1, min), 49.9 (C_1, maj), 48.9 ($\text{C}^{\text{IV}}_8, \text{maj}$), 48.0 ($\text{C}^{\text{IV}}_8, \text{min}$), 34.0 (C_4, min), 33.9 (C_4, maj), 27.3 ($\text{C}_{\text{Piv, min}}$), 27.0 ($\text{C}_{\text{Piv, maj}}$), 23.2 (C_5, min), 21.6 (C_5, maj)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 565.0728; mesuré : 565.0733

IR (cm^{-1}) : 3306 (ν N-H), 3152 (ν =C-H_{Ar}), 2946 (ν C-H_{alkyl}), 1628 (ν C=O), 1454 (δ -CH₂-), 1361 (ν C-N), 1176 (ν C-O), 1073 (ν S=O), 850 (ν C-Cl)

R_f : 0.72 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (2-méthoxy-1-(3-nitrobenzyl)-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (69)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 1-(3-nitrobenzyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (189 mg, 0.814 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre jaune (**271 mg, 68%**), et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, **NH**), 8.19 (s, 1H, **H_{Ar}**), 8.11 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 4.84 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, **H₁**), 4.76 (dd, *J* = 26.8, 11.3 Hz, 2H, **H₆**), 4.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H₂**), 4.50 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, **H₁**), 3.79 - 3.77 (m, 1H, **H₃**), 3.31 (s, 3H, **OMe**), 2.62 - 2.53 (m, 1H, **H₄**), 2.42 - 2.32 (m, 1H, **H₄**), 2.27 - 2.15 (m, 1H, **H₅**), 1.88 - 1.78 (m, 1H, **H₅**)

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ : 168.9 (**C^{IV}=O**), 147.7 (**C^{IV}-NO₂**), 140.4 (**C^{IV}**), 134.5 (**C_{Ar}**), 129.6 (**C_{Ar}**), 122.6 (**C_{Ar}**), 121.9 (**C_{Ar}**), 93.8 (**C₇**), 90.5 (**C₂**), 77.2 (**C₆**), 55.9 (**OMe**), 48.8 (**C₃**), 48.4 (**C₁**), 26.8 (**C₄**), 20.8 (**C₅**)

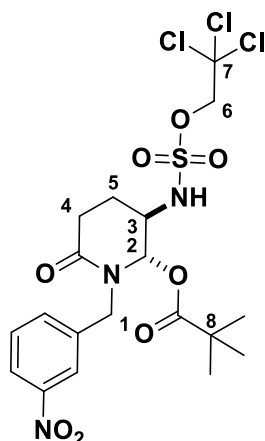
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₅H₁₉Cl₃N₃O₇S [M+H]⁺: 490.0003; mesuré : 490.0002

IR (cm⁻¹) : 3111 (ν N-H), 3052 (ν =C-H_{Ar}yl), 2930 (ν C-H_{alkyl}), 1626 (ν C=O), 1528, 1344 (ν N=O), 1480 (δ -CH₂-), 1361 (ν C-N), 1180 (ν C-O), 1075 (ν S=O), 856 (ν C-Cl)

T_f: 134 - 135°C

R_f: 0.34 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(3-nitrobenzyl)-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroéthoxy)sulfonyl)amino)pipéridin-2-yl pivalate (70)



Produit secondaire de la réaction précédente (**39 mg, 9%**) obtenu sous forme d'une huile jaune et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 – 8.16 (m, 1H, H_{Ar}), 8.11 – 8.10 (m, 1H, H_{Ar}), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.51 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.24 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, NH), 5.18 – 5.11 (m, 1H, H_2), 5.05 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H_1), 4.61 – 4.57 (m, 2H, H_6), 4.33 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H_1), 4.00 – 3.91 (m, 1H, H_3), 2.85 – 2.78 (m, 1H, H_4), 2.73 – 2.66 (m, 1H, H_4), 2.26 – 2.20 (m, 2H, H_5), 1.18 (s, 9H, OPiv).

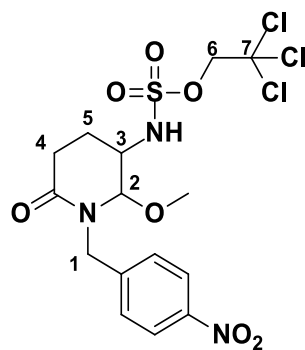
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 177.7 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester}}$), 169.2 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 148.4 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{NO}_2$), 138.8 (C^{IV}), 134.2 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 93.0 (C_7), 79.7 (C_2), 78.2 (C_6), 52.2 (C_3), 48.5 (C_1), 39.2 (C_8), 30.2 (C_4), 26.9 (CH_3 , piv), 23.0 (C_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 560.0422; mesuré : 560.0423

IR (cm^{-1}) : 3306 (ν N-H), 3164 (ν =C-H $_{\text{Aryl}}$), 2973 (ν C-H $_{\text{alkyl}}$), 1735 (ν C=O $_{\text{ester}}$), 1643 (ν C=O), 1529, 1348 (ν N=O), 1479 (δ -CH $_2$ -), 1312 (ν C-N), 1180 (ν C-O), 1015 (ν S=O), 852 (ν C-Cl)

R_f : 0.54 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (2-méthoxy-1-(4-nitrobenzyl)-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (71)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec 1-(4-nitrobenzyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (273 mg, 1.18 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre beige (**304 mg, 53%**), et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H, **NH**), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 4.83 (d, J = 15.3 Hz, 1H, **H₁**), 4.80 – 4.71 (m, 2H, **H₆**), 4.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H, **H₂**), 4.51 (d, J = 16.0 Hz, 1H, **H₁**), 3.82 – 3.77 (m, 1H, **H₃**), 3.30 (s, 3H, **OMe**), 2.63 – 2.54 (m, 1H, **H₄**), 2.42 – 2.40 (m, 1H, **H₄**), 2.55 – 2.19 (m, 1H, **H₅**), 1.89 – 1.82 (m, 1H, **H₅**)

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.3 (**C^{IV}=O**), 146.9 (**C^{IV}**), 146.6 (**C^{IV}**), 129.1 (**2xC_{Ar}**), 123.7 (**2xC_{Ar}**), 94.3 (**C₇**), 91.1 (**C₂**), 77.7 (**C₆**), 56.3 (**OMe**), 49.4 (**C₃**), 48.9 (**C₁**), 27.3 (**C₄**), 21.4 (**C₅**)

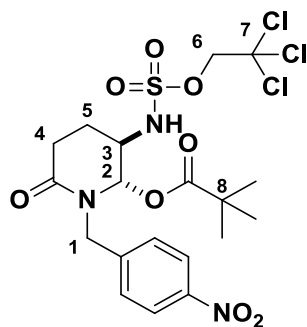
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 490.0003; mesuré : 490.0002

IR (cm^{-1}) : 3109 (ν N-H), 3031 (ν =C-H_{Aryl}), 2885 (ν C-H_{alkyl}), 1639 (ν C=O), 1606 (ν C=C_{Aryl}), 1518, 1343 (ν N=O), 1474 (δ -CH₂-), 1377 (ν C-N), 1171 (ν C-O), 1066 (ν S=O), 848 (ν C-Cl)

T_f : 148 – 149°C

R_f : 0.23 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(4-nitrobenzyl)-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroéthoxy)sulfonyl)amino)pipéridin-2-yl pivalate (72)



Produit secondaire de la réaction précédente (**82 mg, 15%**) obtenu sous forme d'une huile jaune et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.20 – 6.19 (m, 1H, NH), 5.04 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_1), 4.67 – 4.63 (m, 1H, H_2), 4.56 (s, 2H, H_6), 4.27 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_1), 3.98 – 3.87 (m, 1H, H_3), 2.84 – 2.59 (m, 2H, H_4), 2.24 – 2.13 (m, 2H, H_5), 1.17 (s, 9H, OPiv).

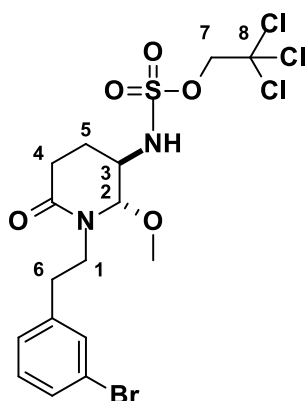
RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) δ : δ 177.7 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester}}$), 168.8 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 144.0 ($2\times\text{C}^{\text{IV}}$), 129.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 123.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 93.0 (C_7), 79.7 (C_2), 78.3 (C_6), 52.3 (C_3), 48.5 (C_1), 39.2 (C_8), 30.2 (C_4), 27.0 (CH_3 , Piv), 23.2 (C_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 560.0422; mesuré : 560.0426

IR (cm^{-1}) : 3291 (ν N-H), 3093 (ν =C-H $_{\text{Aryl}}$), 2971 (ν C-H $_{\text{alkyl}}$), 1729 (ν C=O $_{\text{ester}}$), 1635 (ν C=O), 1608 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1521, 1345 (ν N=O), 1473 (δ -CH $_2$ -), 1368 (ν C-N), 1274, 1179 (ν C-O), 1067 (ν S=O), 852 (ν C-Cl)

R_f : 0.47 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (1-(3-bromophénéthyl)-2-méthoxy-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (73)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 1-(3-bromophénéthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (40 mg, 0.143 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/Pentane : 4/6) sous forme d'une huile jaune (**65 mg, 84%**), et d'un mélange *cis* / *trans* 1 / 3.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (t, $J = 3.5$ Hz, 0.33H_{min}, H_{Ar}), 7.39 (t, $J = 2.5$ Hz, 2H_{maj}, H_{Ar}), 7.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.33H_{min}, H_{Ar}), 7.24 – 7.20 (m, 1H_{maj}, H_{Ar}), 7.19 (m, 0.33H_{min}, H_{Ar}), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H_{maj}, H_{Ar}), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.33H_{min}, H_{Ar}), 5.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H_{maj}, NH), 5.01 (d, $J = 9.9$ Hz, 0.33H_{min}, NH), 4.66 – 4.59 (m, 2H_{maj} + 0.66H_{min}, H₇), 4.47 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.33H_{min}, H₂), 4.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H_{maj}, H₂), 4.22 – 4.16 (m, 0.33H_{min}, H₁), 3.99 – 3.92 (m, 1H_{maj}, H₁), 3.90 – 3.86 (m, 1H_{maj}, H₃), 3.61 – 3.55 (m, 0.33H_{min}, H₃), 3.51 (s, 1H_{min}, OMe), 3.40 (s, 3H_{maj}, OMe), 3.30 – 3.21 (m, 1H_{maj}, H₁), 3.16 – 3.11 (m, 0.33H_{min}, H₁), 3.02 – 2.97 (m, 0.66H_{min}, H₆), 2.93 – 2.80 (m, 2H_{maj}, H₆), 2.58 – 2.57 (m, 0.33H_{min}, H₄), 2.55 – 2.52 (m, 0.33H_{min}, H₄), 2.50 – 2.46 (m, 2H_{maj}, H₄), 2.43 – 2.40 (m, 0.33H_{min}, H₅), 2.36 – 2.29 (m, 1H_{maj}, H₅), 2.05 – 2.01 (m, 0.33H_{min}, H₅), 1.92 – 1.86 (m, 1H_{maj}, H₅)

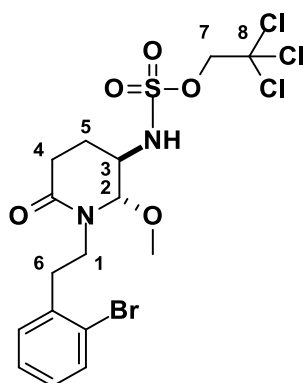
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.9 (C^{IV}=O_{maj}), 169.2 (C^{IV}=O_{min}), 141.1 (C^{IV}_{maj}), 140.8 (C^{IV}_{min}), 131.8 (C_{Ar}, maj), 131.7 (C_{Ar}, min), 130.4 (C_{Ar}, maj), 130.3 (C_{Ar}, min), 130.1 (C_{Ar}, maj), 129.9 (C_{Ar}, min), 127.4 (C_{Ar}, maj), 127.3 (C_{Ar}, min), 122.8 (C^{IV}-Br_{maj}), 122.7 (C^{IV}-Br_{min}), 93.3 (C₈, maj), 92.5 (C₈, min), 91.6 (C₂, maj), 89.3 (C₂, min), 78.1 (C₇, min), 78.0 (C₇, maj), 58.21 (OCH₃, min), 56.5 (OCH₃, maj), 52.8 (C₃, min), 50.6 (C₁, min), 49.7 (C₃, maj), 48.9 (C₁, maj), 33.9 (C₆, min), 33.8 (C₆, maj), 30.0 (C₄, min), 27.1 (C₄, maj), 22.7 (C₅, min), 21.4 (C₅, maj)

HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₆H₂₁BrCl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 536.9414; mesuré : 536.9415

IR (cm⁻¹) : 3150 (ν N-H), 3064 (ν =C-H_{Ar}), 2928 (ν C-H_{alkyl}), 1616 (ν C=O), 1475 (δ -CH₂-), 1384 (ν C-N), 1178 (ν C-O), 1068 (ν S=O), 853 (ν C-Cl)

R_f : 0.25 (AcOEt/EP : 4/6)

2,2,2-trichloroéthyl (1-(2-bromophénéthyl)-2-méthoxy-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (74)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 1-(2-bromophénéthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (120 mg, 0.43 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une poudre blanche (**119 mg, 52%**), et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.59 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.32 – 7.23 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.18 – 7.14 (m, 1H, **H_{Ar}**), 4.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **NH**), 4.61 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, **H₇**), 4.54 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, **H₇**), 4.21 – 4.20 (m, 1H, **H₂**), 4.01 – 3.95 (m, 1H, **H₁**), 3.84 – 3.81 (m, 1H, **H₃**), 3.40 (s, 3H, **OMe**), 3.34 – 3.32 (m, 1H, **H₁**), 3.24 – 3.17 (m, 1H, **H₆**), 3.06 – 3.00 (m, 1H, **H₆**), 2.53 – 2.42 (m, 2H, **H₄**), 2.31 – 2.22 (m, 1H, **H₅**), 1.96 – 1.89 (m, 1H, **H₅**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.9 (**C^{IV}=O**), 138.2 (**C^{IV}**), 133.3 (**C_{Ar}**), 131.3 (**C_{Ar}**), 129.0 (**C_{Ar}**), 127.9 (**C_{Ar}**), 124.4 (**C^{IV}**), 93.3 (**C₈**), 91.7 (**C₂**), 78.0 (**C₇**), 56.8 (**OCH₃**), 49.6 (**C₃**), 46.9 (**C₁**), 34.4 (**C₆**), 27.0 (**C₄**), 21.3 (**C₅**)

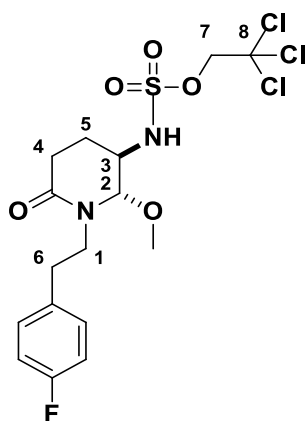
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₆H₂₁BrCl₃N₂O₅S [*M*+*H*]⁺: 536.9414; mesuré : 536.9413

IR (cm⁻¹) : 3181 (ν N-H), 3070 (ν =C-H_{Ar}yl), 2946 (ν C-H_{alkyl}), 1617 (ν C=O), 1471 (δ -CH₂-), 1383 (ν C-N), 1179 (ν C-O), 1074 (ν S=O), 848 (ν C-Cl)

T_f : 126 °C

R_f : 0.36 (AcOEt/EP : 4/6)

2,2,2-trichloroéthyl (1-(4-fluorophénéthyl)-2-méthoxy-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (75)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 1-(4-fluorophénéthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (100 mg, 0.46 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre jaune (**115 mg, 51%**), et d'un mélange *cis* / *trans* 0.05 / 1.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.19 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, $2\text{H}_{\text{maj}} + 0.10\text{H}_{\text{min}}$, H_{Ar}), 7.03 (t, $J = 8.6$ Hz, $2\text{H}_{\text{maj}} + 0.10\text{H}_{\text{min}}$, H_{Ar}), 5.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H_{maj} , NH), 5.00 (d, $J = 10.3$ Hz, $0.05\text{H}_{\text{min}}$, NH), 4.63 (d, $J = 10.9$ Hz, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.05\text{H}_{\text{min}}$, H_7), 4.57 (d, $J = 10.9$ Hz, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.05\text{H}_{\text{min}}$, H_7), 4.33 – 4.28 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.05\text{H}_{\text{min}}$, H_2), 4.03 – 3.97 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.05\text{H}_{\text{min}}$, H_1), 3.89 – 3.84 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.05\text{H}_{\text{min}}$, H_3), 3.51 (s, $0.15\text{H}_{\text{min}}$, **OMe**), 3.39 (s, 3H_{maj} , **OMe**), 3.26 – 3.18 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.05\text{H}_{\text{min}}$, H_1), 3.03 – 2.96 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.05\text{H}_{\text{min}}$, H_6), 2.89 – 2.82 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.05\text{H}_{\text{min}}$, H_6), 2.54 – 2.39 (m, $2\text{H}_{\text{maj}} + 0.10\text{H}_{\text{min}}$, H_4), 2.35 – 2.25 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.05\text{H}_{\text{min}}$, H_5), 1.93 – 1.86 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.05\text{H}_{\text{min}}$, H_5).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.9 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 154.7 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{F}$), 134.4 (C^{IV}), 130.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 115.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 93.3 (C_8), 91.4 (C_2), 77.9 (C_7), 56.6 (**OMe**), 49.6 (C_3), 48.9 (C_1), 33.3 (C_6), 27.0 (C_4), 21.2 (C_5)

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ : -115.38 (maj), -115.99 (min)

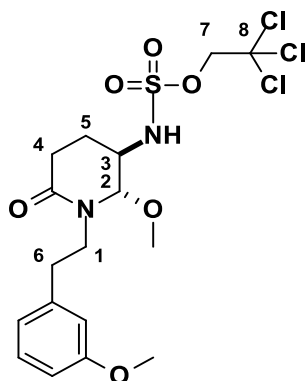
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 477.0215; mesuré : 477.0212

IR (cm^{-1}) : 3199 (ν N-H), 3072 (ν =C- H_{Aryl}), 2952 (ν C- H_{alkyl}), 1635 (ν C=O), 1509 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1463 (δ -CH₂-), 1359 (ν C-N), 1217 (ν C-F), 1178 (ν C-O), 1067 (ν S=O), 850 (ν C-Cl)

T_f : 132-133°C

R_f : 0.32 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (2-méthoxy-1-(3-méthoxyphénéthyl)-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (76)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 1-(3-méthoxyphénéthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (298 mg, 1.29 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre jaune (**480 mg, 76%**), et d'un mélange *cis* / *trans* 1 / 3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H_{maj}, H_{Ar}), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.33H_{min}, H_{Ar}), 6.86 – 6.71 (m, 3H_{maj}+1H_{min}, H_{Ar}), 5.01 (d, *J* = 9.8 Hz, 0.33H_{min}, NH), 4.70 – 4.67 (m, 1H, NH), 4.63 – 4.58 (m, 0.66H_{min}, H₇), 4.58 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H_{maj}, H₇), 4.52 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H_{maj}, H₇), 4.44 – 4.40 (m, 0.33H_{min}, H₁), 4.30 – 4.23 (m, 0.33H_{min}, H₂), 4.19 – 4.13 (m, 2H_{maj}, H₁ + H₂), 3.81 (s, 3H_{maj}+1H_{min}+1H_{maj}, OMe_{Ar} + H₃), 3.59 – 3.52 (m, 0.33H_{min}, H₃), 3.49 (s, 1H_{min}, OMe), 3.36 (s, 3H_{maj}, OMe), 3.18 – 3.02 (m, 2H_{maj}+0.66H_{min}, H₆), 2.87 – 2.81 (m, 1.33H, H₁), 2.64 – 2.49 (m, 0.66H, H₄), 2.49 – 2.40 (m, 2H, H₄), 2.28 – 2.19 (m, 1H, H₅), 2.10 – 2.04 (m, 0.33H, H₅), 2.02 – 2.00 (m, 0.33H, H₅), 1.91 – 1.82 (m, 1H, H₅)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.2 (C^{IV}=O_{maj}), 169.2 (C^{IV}=O_{min}), 160.0 (C^{IV}_{min+maj}), 140.5 (C^{IV}_{maj}), 140.1 (C^{IV}_{min}), 129.9 (C_{Ar, maj}), 129.7 (C_{Ar, min}), 121.0 (C_{Ar, maj}), 121.0 (C_{Ar, min}), 114.9 (C_{Ar, maj}), 114.7 (C_{Ar, min}), 112.1 (C_{Ar, maj}), 111.8 (C_{Ar, min}), 93.3 (C_{2, min}), 91.8 (C_{2, maj}), 89.2 (C_{8, maj}), 87.4 (C_{8, min}), 78.0 (C_{7, min}), 77.9 (C_{7, maj}), 58.0 (OCH_{3, min}), 56.5 (OCH_{3, maj}), 55.2 (OCH_{3, maj}), 52.7 (OCH_{3, min}), 50.8 (OCH_{3, min}), 50.4 (C_{3, min}), 50.0 (OCH_{3, maj}), 48.8 (C_{3, maj}), 34.2 (C_{1, min}), 33.9 (C_{1, maj}), 30.0 (C_{4, min}), 27.3 (C_{4, maj}), 22.8 (C_{5, min}), 21.7 (C_{5, maj})

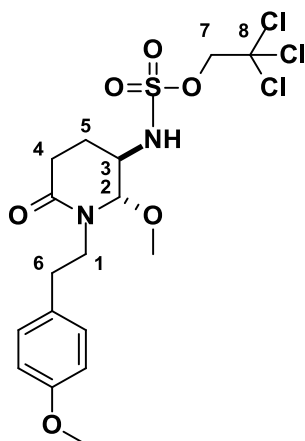
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₇H₂₄Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺: 489.0415; mesuré : 489.0419

IR (cm⁻¹) : 3107 (ν N-H), 3035 (ν =C-H_{Aryl}), 2950 (ν C-H_{alkyl}), 1624 (ν C=O), 1559 (ν C=C_{Aryl}), 1480 (δ -CH₂-), 1364 (ν C-N), 1179, 1158 (ν C-O), 1064 (ν S=O), 845 (ν C-Cl)

T_f : 93 - 94 °C

R_f : 0.43 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (2-méthoxy-1-(4-méthoxyphénéthyl)-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (77)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 1-(4-méthoxyphénéthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (140 mg, 0.60 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre blanche (**157 mg, 53%**), et d'un mélange *cis* / *trans* 0.25 / 3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.16H, **H_{Ar}**), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.16H, **H_{Ar}**), 5.00 (d, *J* = 9.9 Hz, 0.08H, **NH**), 4.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **NH**), 4.58 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H + 0.08H, **H₇**), 4.48 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H + 0.08H, **H₇**), 4.20 – 4.12 (m, 1H, **H₁**), 4.10 – 4.07 (m, 1H, **H₂**), 4.00 – 3.93 (m, 0.16H_{min}, **H₁** + **H₂**), 3.81 (s, 3H, **OMe_{Ar}**), 3.80 – 3.75 (m, 0.24H+1H+0.08H, **OMe_{Ar}** + **H₃**), 3.48 (s, 0.24H, **OMe**), 3.35 (s, 3H, **OMe**), 3.05 (m, 2.16H, **H₆**), 2.85 – 2.72 (m, 1.08H, **H₁**), 2.63 – 2.60 (m, 0.16H, **H₄**), 2.47 – 2.43 (m, 2H, **H₄**), 2.26 – 2.17 (m, 1.08H, **H₅**), 1.92 – 1.84 (m, 1.08H, **H₅**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.3 (**C^{IV}=O_{min}**), 170.1 (**C^{IV}=O_{maj}**), 158.5 (**C^{IV}_{maj}**), 144.1 (**C^{IV}_{min}**), 131.7 (**C^{IV}_{min}**), 130.6 (**2x C_{Ar, min}**), 129.9 (**C^{IV}_{maj}**), 129.7 (**2x C_{Ar, maj}**), 114.4 (**2x C_{Ar, maj}**), 113.7 (**2x C_{Ar, min}**), 93.3 (**C₈**), 91.8 (**C₂**), 77.8 (**C_{7, maj}**), 77.1 (**C_{7, min}**), 56.5 (**OCH_{3Ar, min+maj}**), 55.2 (**OCH_{3, min}**), 55.1 (**OCH_{3, maj}**), 50.5 (**OCH_{3, min}**), 49.7 (**OCH_{3, maj}**), 49.0 (**C_{1, maj}**), 48.9 (**C_{1, min}**), 32.8 (**C_{6, maj}**), 32.8 (**C_{6, min}**), 27.2 (**C_{4, maj}**), 27.0 (**C_{4, min}**), 21.5 (**C_{5, maj}**), 17.1 (**C_{5, min}**).

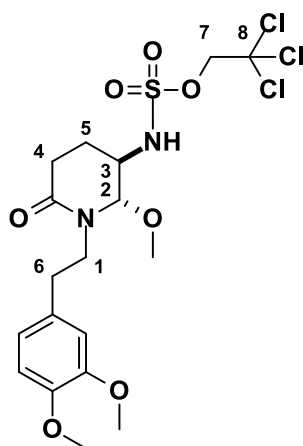
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₇H₂₄Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺: 489.0415; mesuré : 489.0412

IR (cm⁻¹) : 3099 (ν N-H), 3055 (ν =C-H_{Aryl}), 2947 (ν C-H_{alkyl}), 1611 (ν C=O), 1512 (ν C=C_{Aryl}), 1477 (δ -CH₂-), 1381 (ν C-N), 1177 (ν C-O), 1072 (ν S=O), 847 (ν C-Cl)

T_f : 92°C

R_f : 0.35 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (1-(3,4-diméthoxyphénéthyl)-2-méthoxy-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (78)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 1-(3,4-diméthoxyphénéthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (150 mg, 0.57 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre blanche (**180 mg, 60%**), et d'un mélange *cis* / *trans* 1 / 3.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.89 – 6.69 (m, $3\text{H}_{\text{maj}} + 1\text{H}_{\text{min}}$, H_{Ar}), 4.67 – 4.54 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.33\text{H}_{\text{min}} + 1\text{H}_{\text{maj}} + 0.33\text{H}_{\text{min}}$, $\text{H}_7 + \text{NH}$), 4.55 – 4.44 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_7), 4.32 – 4.03 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.33\text{H}_{\text{min}} + 1\text{H}_{\text{maj}} + 0.33\text{H}_{\text{min}}$, $\text{H}_2 + \text{H}_1$), 3.88 (s, $6\text{H}_{\text{maj}} + 2\text{H}_{\text{min}}$, 2xOMe), 3.85 – 3.77 (m, 1H_{maj} , H_3), 3.74 – 3.67 (m, $0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_3), 3.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H_{min} , OMe), 3.37 (s, 3H_{maj} , OMe), 3.16 – 2.95 (m, $2\text{H}_{\text{maj}} + 0.33\text{H}_{\text{min}}$, $\text{H}_6 + \text{H}_1$), 2.92 – 2.76 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.66\text{H}_{\text{min}}$, $\text{H}_1 + \text{H}_6$), 2.63 – 2.58 (m, $0.66\text{H}_{\text{min}}$, H_4), 2.51 – 2.40 (m, 2H_{maj} , H_4), 2.29 – 2.19 (m, 1H_{maj} , H_5), 2.13 – 2.09 (m, $0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_5), 2.04 – 1.97 (m, $0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_5), 1.92 – 1.85 (m, 1H_{maj} , H_5)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.2 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{maj}}$), 169.2 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{min}}$), 149.2 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{OMe}_{\text{maj}}$), 149.1 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{OMe}_{\text{min}}$), 147.9 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{OMe}_{\text{maj}}$), 147.8 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{OMe}_{\text{min}}$), 131.0 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{maj}}$), 130.9 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{min}}$), 120.6 ($\text{C}_{\text{Ar, min}}$), 120.6 ($\text{C}_{\text{Ar, maj}}$), 111.9 ($\text{C}_{\text{Ar, min}}$), 111.8 ($\text{C}_{\text{Ar, maj}}$), 111.5 ($\text{C}_{\text{Ar, min}}$), 111.4 ($\text{C}_{\text{Ar, maj}}$), 93.5 (C_8_{min}), 93.4 (C_8_{maj}), 91.4 (C_2_{maj}), 89.0 (C_2_{min}), 78.0 (C_7_{min}), 77.9 (C_7_{maj}), 58.1 ($\text{OCH}_3_{\text{min}}$), 56.6 ($\text{OCH}_3_{\text{maj}}$), 55.9 ($\text{OCH}_3_{\text{maj}}$), 55.9 ($\text{OCH}_3_{\text{min}}$), 55.8 ($\text{OCH}_3_{\text{min}}$), 55.7 ($\text{OCH}_3_{\text{maj}}$), 52.8 (C_3_{min}), 50.8 (C_1_{min}), 49.6 (C_3_{maj}), 48.8 (C_1_{maj}), 33.9 (C_6_{min}), 33.5 (C_6_{maj}), 30.0 (C_4_{min}), 27.1 (C_4_{maj}), 22.7 (C_5_{min}), 21.3 (C_5_{maj})

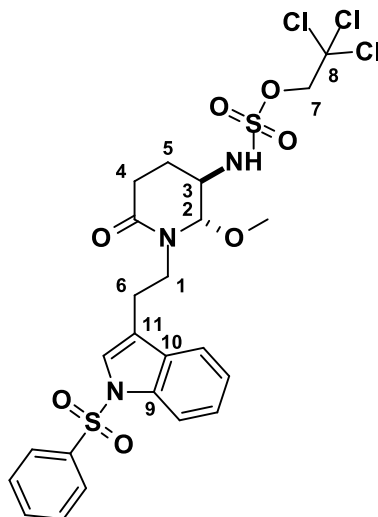
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 519.0520; mesuré : 519.0523

IR (cm^{-1}) : 3267 (ν N-H), 3119 (ν C-H_{Aryl}), 2940 (ν C-H_{alkyl}), 1667, 1633 (ν C=O), 1514 (ν C=C_{Aryl}), 1464 (δ -CH₂-), 1355 (ν C-N), 1260, 1234 (ν C-O), 1072 (ν S=O), 849 (ν C-Cl)

T_f : 66 – 67°C

R_f : 0.15 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl(2-méthoxy-6-oxo-1-(2-(1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-3-yl)éthyl)pipéridin-3-yl)sulfamate (79)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 1-(2-(1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-3-yl)éthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (120 mg, 0.32 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre blanche (**150 mg, 74%**), et uniquement le composé *trans*.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.58 – 7.48 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.46 – 7.38 (m, 3H, **H_{Ar}**), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 6.54 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, **NH**), 4.65 – 4.58 (m, 2H, **H₇**), 4.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, **H₂**), 3.93 – 3.91 (m, 1H, **H₃**), 3.86 – 3.76 (m, 1H, **H₁**), 3.51 – 3.42 (m, 1H, **H₁**), 3.37 (s, 3H, **OMe**), 3.07 – 2.90 (m, 2H, **H₆**), 2.56 – 2.46 (m, 2H, **H₄**), 2.37 – 2.26 (m, 1H, **H₅**), 1.95 – 1.84 (m, 1H, **H₅**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.4 (**C^{IV}=O**), 138.1 (**S-C^{IV}**), 135.1 (**N-C^{IV}₉**), 133.7 (**C_{Ar}**), 130.6 (**N-C^{IV}-C^{IV}₁₀**), 129.2 (**2xC_{Ar}**), 126.7 (**2xC_{Ar}**), 125.0 (**C_{Ar}**), 123.3 (**C_{Ar}**), 123.3 (**C_{Ar}**), 119.7 (**C_{Ar}**), 119.3 (**C_{Ar}**), 113.8 (**C^{IV}₁₁**), 93.4 (**C₂**), 91.4 (**C₈**), 78.0 (**C₇**), 56.5 (**OCH₃**), 49.4 (**C₃**), 47.7 (**C₁**), 27.0 (**C₄**), 23.6 (**C₆**), 20.9 (**C₅**)

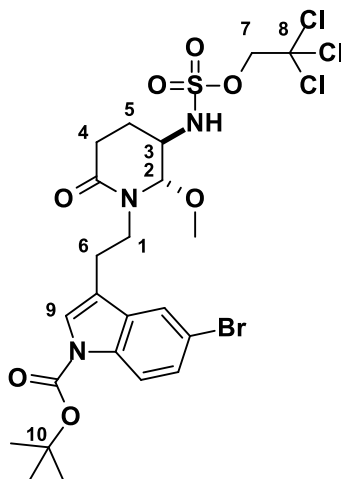
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₂₄H₂₇Cl₃N₃O₇S₂ [**M+H**]⁺: 638.0350; mesuré : 638.0349

IR (cm⁻¹) : 3342 (ν N-H), 3158 (ν =C-H_{Ar}yl), 2978 (ν C-H_{alk}yl), 1654 (ν C=O), 1443 (δ -CH₂-), 1352 (ν C-N), 1170 (ν C-O), 1142 (ν S=O), 850 (ν C-Cl)

T_f : 175°C

R_f : 0.40 (AcOEt/EP : 5/5)

tert-butyl-5-bromo-3-(2-(2-méthoxy-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroéthoxy)-sulfonyl)amino) pipéridin-1-yl)éthyl)-1H-indole-1-carboxylate (80)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du tert-butyl 5-bromo-3-(2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)éthyl)-1H-indole-1-carboxylate (53 mg, 0.126 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/Pentane : 4/6) sous forme d'une huile jaune (**43 mg, 50%**), et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.42 (s, 1H, **H_{Ar}**), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 5.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **NH**), 4.58 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, **H₇**), 4.51 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, **H₇**), 4.47 – 4.46 (m, *J* = 2.6, 1.3 Hz, 1H, **H₂**), 3.95 – 3.84 (m, 2H, **H₁**), 3.50 – 3.41 (m, 1H, **H₃**), 3.41 (s, 3H, **OMe**), 3.15 – 3.05 (m, 1H, **H₆**), 2.93 – 2.86 (m, 1H, **H₆**), 2.55 – 2.51 (m, 2H, **H₄**), 2.38 – 2.30 (m, 1H, **H₅**), 1.96 – 1.91 (m, 1H, **H₅**), 1.66 (s, 9H, **Boc**)

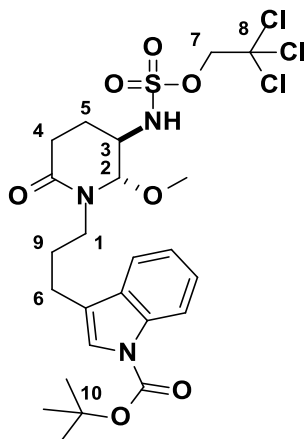
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.2 (**C^{IV}=O**), 149.2 (**C^{IV}=O_{ester}**), 134.2 (**C^{IV}**), 131.9 (**C^{IV}**), 127.4 (**C_{Ar}**), 124.4 (**C_{Ar}**), 121.5 (**C_{Ar}**), 117.0 (**C^{IV}**), 116.7 (**C_{Ar}**), 116.0 (**C^{IV}**), 93.3 (**C₂**), 91.7 (**C₈**), 84.1 (**C₁₀**), 77.9 (**C₇**), 56.6 (**OCH₃**), 49.5 (**C₃**), 47.9 (**C₁**), 28.1 (**CH₃, Boc**), 27.1 (**C₄**), 23.6 (**C₆**), 21.1 (**C₅**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₂₃H₃₀BrCl₃N₃O₇S [M+H]⁺: 676.0047; mesuré : 676.0046

IR (cm⁻¹) : 3235 (ν N-H), 3098 (ν =C-H_{Aryl}), 2967 (ν C-H_{alkyl}), 1668 (ν C=O), 1434 (δ -CH₂-), 1367 (ν C-N), 1170 (ν C-O), 1083 (ν S=O), 851 (ν C-Cl)

R_f : 0.30 (AcOEt/EP : 4/6)

tert-butyl 3-(3-(2-méthoxy-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroéthoxy)sulfonyl)amino)pipéridin-1-yl)propyl)-1H-indole-1-carboxylate (81)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du tert-butyl 3-(3-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)propyl)-1H-indole-1-carboxylate (150 mg, 0.42 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/Pentane : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**153 mg, 60%**), et d'un mélange *cis* / *trans* 1 / 3.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 – 8.09 (m, $1\text{H}_{\text{maj}}+0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_{Ar}), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, $1\text{H}_{\text{maj}}+0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_{Ar}), 7.39 (s, $1\text{H}_{\text{maj}}+0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_{Ar}), 7.33 – 7.27 (m, $1\text{H}_{\text{maj}}+0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_{Ar}), 7.25 – 7.20 (m, $1\text{H}_{\text{maj}}+0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_{Ar}), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, **NH**), 5.17 (d, $J = 9.7$ Hz, 0.33H, **NH**), 4.69 – 4.65 (m, $1\text{H}_{\text{maj}}+0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_1), 4.63 – 4.62 (m, $2\text{H}_{\text{maj}}+0.66\text{H}_{\text{min}}$, H_7), 4.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 0.33H, H_2), 4.58 – 4.52 (m, 1H, H_2), 4.01 – 3.92 (m, $1\text{H}_{\text{maj}}+0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_1), 3.58 (m, $1\text{H}_{\text{maj}}+0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_3), 3.47 (s, 1H, **OMe**), 3.35 (s, 3H, **OMe**), 2.70 – 2.68 (m, $2\text{H}_{\text{maj}}+0.66\text{H}_{\text{min}}$, H_6), 2.52 – 2.44 (m, $2\text{H}_{\text{maj}}+0.66\text{H}_{\text{min}}$, H_4), 2.35 – 2.31 (m, $1\text{H}_{\text{maj}}+0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_5), 2.00 – 1.97 (m, $2\text{H}_{\text{maj}}+0.66\text{H}_{\text{min}}$, H_9), 1.90 – 1.82 (m, $1\text{H}_{\text{maj}}+0.33\text{H}_{\text{min}}$, H_5), 1.67 – 1.64 (m, $9\text{H}_{\text{maj}}+3\text{H}_{\text{min}}$, H_{boc}).

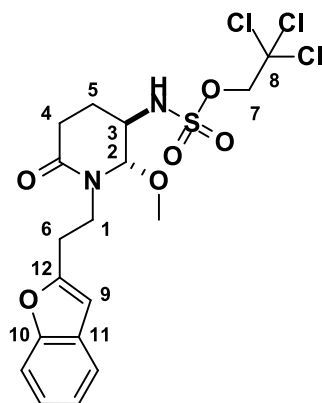
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.5 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{min}}$), 167.0 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{maj}}$), 149.8 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester, min}}$), 149.7 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester, maj}}$), 135.8 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{maj}}$), 135.5 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{min}}$), 130.6 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{maj}}$), 130.3 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{min}}$), 124.4 ($\text{C}_{\text{Ar, min}}$), 124.3 ($\text{C}_{\text{Ar, maj}}$), 122.6 ($\text{C}_{\text{Ar, min}}$), 122.5 ($\text{C}_{\text{Ar, maj}}$), 122.4 ($\text{C}_{\text{Ar, min}}$), 122.4 ($\text{C}_{\text{Ar, maj}}$), 120.0 ($\text{C}_{\text{Ar, maj}}$), 119.7 ($\text{C}_{\text{Ar, min}}$), 118.9 ($\text{C}_{\text{Ar, maj}}$), 118.8 ($\text{C}_{\text{Ar, min}}$), 115.3 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{maj}}$), 115.2 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{min}}$), 93.4 (C_2_{maj}), 93.3 (C_2_{min}), 91.0 (C_8_{maj}), 88.8 (C_8_{min}), 83.5 ($\text{C}_{10_{\text{min}}}$), 83.4 ($\text{C}_{10_{\text{maj}}}$), 78.1 (C_7_{min}), 78.0 (C_7_{maj}), 58.5 ($\text{OCH}_3_{\text{min}}$), 56.6 ($\text{OCH}_3_{\text{maj}}$), 53.2 (C_3_{min}), 49.4 (C_3_{maj}), 48.3 (C_1_{min}), 47.5 (C_1_{maj}), 28.2 ($\text{CH}_3_{\text{boc, maj}}$), 28.1 ($\text{CH}_3_{\text{boc, min}}$), 27.6 (C_9_{min}), 27.6 (C_3_{maj}), 27.0 (C_4_{min}), 26.9 (C_4_{maj}), 22.4 (C_6_{maj}), 22.3 (C_6_{min}), 21.0 (C_5_{min}), 20.8 (C_5_{maj})

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 634.0918; mesuré : 634.0910

IR (cm^{-1}) : 3174 (v N-H), 3063 (v =C-H_{Aryl}), 2951 (v C-H_{alkyl}), 1732, 1621 (v C=O), 1455 (δ -CH₂-), 1336 (v C-N), 1179 (v C-O), 1086 (v S=O), 849 (v C-Cl)

T_f : 121 – 122°C

2,2,2-trichloroéthyl (1-(2-(benzofuran-2-yl)éthyl)-2-méthoxy-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (82)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 1-(2-(benzofuran-2-yl)éthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (93 mg, 0.385 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**167 mg, 87%**) et d'un mélange *cis* / *trans* 0.3 / 1.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 – 7.40 (m, $2\text{H}_{\text{maj}} + 0.6\text{H}_{\text{min}}$, H_{Ar}), 7.27 – 7.17 (m, $2\text{H}_{\text{maj}} + 0.6\text{H}_{\text{min}}$, H_{Ar}), 6.52 (s, 1H_{maj} , H_9), 6.46 (s, 0.3H_{min} , H_9), 5.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H_{maj} , NH), 5.00 (d, $J = 9.8$ Hz, 0.3H_{min} , NH), 4.59 – 4.57 (m, 0.3H_{min} , H_7), 4.49 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H_{maj} , H_7), 4.35 – 4.32 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.3\text{H}_{\text{min}}$, H_2), 4.32 – 4.28 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.3\text{H}_{\text{min}}$, H_7), 4.25 – 4.20 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.3\text{H}_{\text{min}}$, H_1), 3.92 – 3.85 (m, 1H_{maj} , H_3), 3.79 – 3.70 (m, 0.3H_{min} , H_3), 3.53 (s, 0.9H_{min} , OMe), 3.39 (s, 3H_{maj} , OMe), 3.37 – 3.30 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.3\text{H}_{\text{min}}$, H_1), 3.24 – 3.16 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.3\text{H}_{\text{min}}$, H_6), 3.05 – 2.98 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.3\text{H}_{\text{min}}$, H_6), 2.56 – 2.44 (m, $2\text{H}_{\text{maj}} + 0.6\text{H}_{\text{min}}$, H_4), 2.31 – 2.22 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.3\text{H}_{\text{min}}$, H_5), 2.04 – 1.94 (m, $1\text{H}_{\text{maj}} + 0.3\text{H}_{\text{min}}$, H_5).

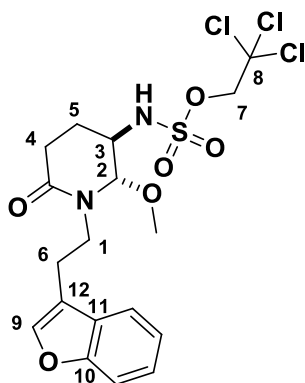
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.1 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{maj}}$), 169.8 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{min}}$), 158.0 ($\text{C}^{\text{IV}}_{12, \text{maj}}$), 157.8 ($\text{C}^{\text{IV}}_{12, \text{min}}$), 156.0 ($\text{C}^{\text{IV}}_{10, \text{maj}}$), 153.9 ($\text{C}^{\text{IV}}_{10, \text{min}}$), 128.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}, \text{min}}$), 124.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}, \text{maj}}$), 123.0 ($\text{C}^{\text{IV}}_{11, \text{maj}}$), 122.7 ($\text{C}^{\text{IV}}_{11, \text{min}}$), 120.9 ($\text{C}_{\text{Ar}, \text{maj}}$), 119.6 ($\text{C}_{\text{Ar}, \text{min}}$), 110.9 ($\text{C}_{\text{Ar}, \text{maj}}$), 109.0 ($\text{C}_{\text{Ar}, \text{min}}$), 104.2 (C_9, maj), 103.9 (C_9, min), 93.4 (C_2, min), 93.3 (C_2, maj), 90.8 (C_8, maj), 90.7 (C_8, min), 77.8 (C_7, maj), 77.2 (C_7, min), 58.2 (OCH_3, min), 56.7 (OCH_3, maj), 52.9 (C_3, min), 49.6 (C_3, maj), 46.2 (C_1, min), 45.7 (C_1, maj), 27.4 (C_6, min), 27.3 (C_6, maj), 27.1 (C_4, maj), 27.0 (C_4, min), 21.1 (C_5, maj), 21.0 (C_5, min).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 499.0258; mesuré : 499.0252

IR (cm^{-1}) : 3244 (ν N-H), 3163 (ν =C-H_{Ar}), 2954 (ν C-H_{alkyl}), 1633 (ν C=O), 1453 (δ -CH₂-), 1382 (ν C-N), 1178 (ν C-O), 1155 (ν S=O), 845 (ν C-Cl)

R_f : 0.39 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (1-(2-(benzofuran-3-yl)éthyl)-2-méthoxy-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (83)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 1-(2-(benzofuran-3-yl)éthyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (31 mg, 0.128 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile orange (**54 mg, 84%**) et d'un mélange *cis* / *trans* 0.15 / 1.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 – 7.63 (m, 0.15H_{min}, H_{Ar}), 7.62 – 7.58 (m, 1H_{maj}, H_{Ar}), 7.51 – 7.44 (m, 2H_{maj}+0.3H_{min}, H_{Ar}), 7.30 (m, 1H_{maj}+0.15H_{min}, H_{Ar}), 7.24 (s, 1H_{maj}, H₉), 7.22 (s, 0.15H_{min}, H₉), 6.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H_{maj}, NH), 6.17 (d, *J* = 2.9 Hz, 0.15H_{min}, NH), 4.61 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H_{maj}+0.15H_{min}, H₇), 4.59 – 4.58 (m, 0.15H_{min}, H₂), 4.55 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H_{maj}+0.15H_{min}, H₇), 4.50 – 4.49 (m, 1H_{maj}, H₂), 3.96 – 3.92 (m, 0.3H_{min}, H₁), 3.91 – 3.87 (m, 2H_{maj}, H₁), 3.50 – 3.43 (m, 1H_{maj}+0.15H_{min}, H₃), 3.38 (s, 3H_{maj}+0.45H_{min}, OMe), 3.16 – 3.01 (m, 1H_{maj}+0.15H_{min}, H₆), 3.01 – 2.90 (m, 1H_{maj}+0.15H_{min}, H₆), 2.52 – 2.48 (m, 2H_{maj}+0.3H_{min}, H₄), 2.36 – 2.27 (m, 1H_{maj}+0.15H_{min}, H₅), 1.97 – 1.81 (m, 1H_{maj}+0.15H_{min}, H₅).

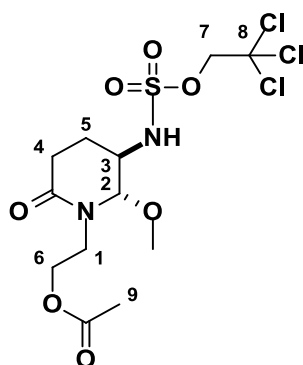
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.4 (C^{IV}=O_{maj}), 169.0 (C^{IV}=O_{min}), 155.3 (C^{IV}_{10, min}), 155.2 (C^{IV}_{10, maj}), 141.9 (C_{9, min}), 141.8 (C_{9, maj}), 127.7 (C^{IV}_{11, maj}), 127.7 (C^{IV}_{11, min}), 124.6 (C_{Ar, maj}), 124.4 (C_{Ar, min}), 122.6 (C_{Ar, maj}), 122.6 (C_{Ar, min}), 119.5 (C_{Ar, min}), 119.3 (C_{Ar, maj}), 117.1 (C^{IV}_{12, maj}), 116.7 (C^{IV}_{12, min}), 111.8 (C_{Ar, maj}), 111.6 (C_{Ar, min}), 93.4 (C_{2, maj}), 93.2 (C_{2, min}), 91.4 (C_{8, maj}), 89.2 (C_{8, min}), 78.2 (C_{7, min}), 78.0 (C_{7, maj}), 58.3 (OCH_{3, min}), 56.6 (OCH_{3, maj}), 52.1 (C_{3, min}), 49.4 (C_{3, maj}), 47.5 (C_{1, maj}), 46.7 (C_{1, min}), 27.1 (C_{4, min}), 27.0 (C_{4, maj}), 23.0 (C_{6, min}), 22.4 (C_{6, maj}), 22.1 (C_{5, min}), 20.9 (C_{5, maj})

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₈H₂₂Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺: 499.0258; mesuré : 499.0252

IR (cm⁻¹) : 3174 (ν N-H), 3087 (ν =C-H_{Aryl}), 2924 (ν C-H_{alkyl}), 1628 (ν C=O), 1453 (δ -CH₂-), 1359 (ν C-N), 1178 (ν C-O), 1070 (ν S=O), 853 (ν C-Cl)

R_f : 0.40(AcOEt/EP : 5/5)

2-(2-méthoxy-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroéthoxy)sulfonyl)amino)pipéridin-1-yl)éthyl acétate (84)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)éthyl acétate (196 mg, 1.07 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre blanche (**327 mg, 70%**) et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.72 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, **NH**), 4.68 (s, 2H, **H₇**), 4.64 – 4.59 (m, 1H, **H₂**), 4.47 – 4.41 (m, 1H, **H₆**), 4.34 – 4.28 (m, 1H, **H₆**), 4.16 – 4.10 (m, 1H, **H₁**), 4.03 – 3.96 (m, 1H, **H₃**), 3.44 (s, 3H, **OMe**), 3.10 – 3.04 (m, 1H, **H₁**), 2.50 – 2.46 (m, 2H, **H₄**), 2.35 – 2.25 (m, 1H, **H₅**), 2.09 (s, 3H, **CH₃**), 2.00 – 1.93 (m, 1H, **H₅**)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.6 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester}}$), 170.1 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 93.4 (**C₈**), 90.9 (**C₂**), 78.0 (**C₇**), 62.6 (**C₆**), 56.7 (**OCH₃**), 49.4 (**C₃**), 46.2 (**C₁**), 26.9 (**C₄**), 21.2 (**C₅**), 21.0 (**C₉**)

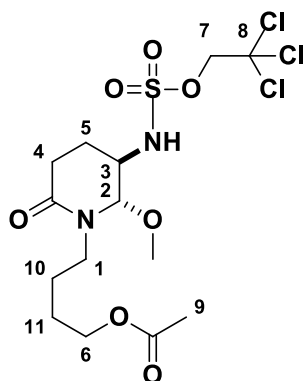
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.0051; mesuré : 441.0052

IR (cm^{-1}) : 3122 (ν N-H), 2953 (ν C-H_{alkyl}), 1742 (ν C=O_{ester}), 1621 (ν C=O), 1464 (δ -CH₂-), 1362 (ν C-N), 1253, 1231 (ν C-O), 1174 (ν S=O), 840 (ν C-Cl)

T_f : 119 – 120°C

R_f : 0.35 (AcOEt/EP : 5/5)

4-(2-méthoxy-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroéthoxy)sulfonyl)amino)pipéridin-1-yl)butyl acétate (85)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 4-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)butyl acétate (150 mg, 0.71 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre jaune (**185 mg, 55%**), et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, **NH**), 4.67 (s, 2H, **H₇**), 4.62 (dd, $J = 2.7, 1.3$ Hz, 1H, **H₂**), 4.12 – 4.08 (m, 2H, **H₆**), 4.03 – 3.92 (m, 1H, **H₃**), 3.75 – 3.62 (m, 1H, **H₁**), 3.46 (s, 3H, **OMe**), 3.25 – 3.17 (m, 1H, **H₁**), 2.58 – 2.49 (m, 2H, **H₄**), 2.43 – 2.31 (m, 1H, **H₅**), 2.07 (s, 3H, **H₉**), 1.97 – 1.91 (m, 1H, **H₅**), 1.73 – 1.62 (m, 4H, **H₁₀ + H₁₁**)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.6 (**C^{IV}=O_{ester}**), 170.2 (**C^{IV}=O**), 93.5 (**C₈**), 90.7 (**C₂**), 78.0 (**C₇**), 64.0 (**C₆**), 56.6 (**OCH₃**), 49.3 (**C₃**), 46.8 (**C₁**), 26.9 (**C₄**), 26.0 (**C₁₀**), 24.4 (**C₁₁**), 21.0 (**C₅**), 20.9 (**C₉**)

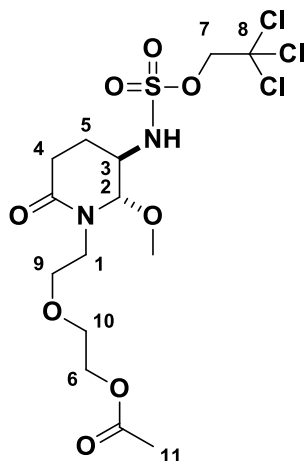
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 469.0364; mesuré : 469.0365

IR (cm^{-1}) : 3079 (v N-H), 2955 (v C-H_{alkyl}), 1734 (v C=O_{ester}), 1619 (v C=O), 1474 (δ -CH₂-), 1363 (v C-N), 1259, 1177 (v C-O), 1074 (v S=O), 853 (v C-Cl)

T_f : 132-133°C

R_f : 0.24 (AcOEt/EP : 5/5)

**2-(2-(2-méthoxy-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroéthoxy)sulfonyl)amino)pipéridin-1-yl)éthoxy)éthyl
acétate (86)**



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du 2-(2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)éthoxy)éthyl acétate (59 mg, 0.26 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8 à 7/3) sous forme d'une poudre jaune (**180 mg, 60%**), et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, **NH**), 4.67 – 4.66 (m, 2H, **H₇**), 4.65 – 4.64 (m, 1H, **H₂**), 4.43 – 4.37 (m, 1H, **H₆**), 4.35 – 4.30 (m, 1H, **H₆**), 4.20 – 4.15 (m, 1H, **H₉**), 4.02 – 3.98 (m, 1H, **H₃**), 3.92 – 3.86 (m, 1H, **H₉**), 3.71 – 3.69 (m, 2H, **H₁₀**), 3.67 – 3.58 (m, 1H, **H₁**), 3.56 – 3.53 (m, 1H, **H₁**), 3.40 (s, 3H, **OMe**), 3.03 – 2.96 (m, 1H, **H₄**), 2.58 – 2.45 (m, 2H, **H₅**), 2.37 – 2.28 (m, 1H, **H₄**), 2.10 (s, 3H, **H₁₁**)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 171.4 (**C^{IV}=O_{ester}**), 170.4 (**C^{IV}=O**), 93.5 (**C₈**), 91.0 (**C₂**), 77.9 (**C₇**), 69.3 (**C₁₀**), 68.7 (**C₉**), 63.1 (**C₆**), 56.1 (**OCH₃**), 50.7 (**C₃**), 47.3 (**C₁**), 27.2 (**C₄**), 21.7 (**C₅**), 21.0 (**C₁₁**)

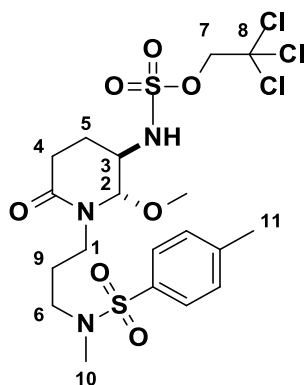
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₄H₂₄Cl₃N₂O₈S [M+H]⁺: 485.0313; mesuré : 485.0313

IR (cm⁻¹) : 3079 (ν N-H), 2900 (ν C-H_{alkyl}), 1740 (ν C=O_{ester}), 1618 (ν C=O), 1479 (δ -CH₂-), 1362 (ν C-N), 1244, 1225, 1176 (ν C-O), 1068 (ν S=O), 850 (ν C-Cl)

T_f : 82-83°C

R_f : 0.55 (AcOEt/EP : 7/3)

2,2,2-trichloroéthyl (1-(3-(N,4-diméthylphénylsulfonamido)propyl)-2-méthoxy-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (87)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du N,4-diméthyl-N-(3-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)propyl) benzènesulfonamide (36 mg, 0.112 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 7/3) sous forme d'une poudre jaune (**43 mg, 66%**), et d'un mélange *cis* / *trans* 0.15 / 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.15H, **H_{Ar}**), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H + 0.15H, **H_{Ar}**), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H + 0.30H, **H_{Ar}**), 7.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, **NH**), 5.41 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.15H, **NH**), 4.74 – 4.69 (m, 1H + 0.15H, **H₇**), 4.68 – 4.67 (m, 1.15H, **H₇**), 4.66 – 4.64 (m, 1H + 0.15H, **H₂**), 4.00 – 3.96 (m, 1H, **H₃**), 3.95 – 3.91 (m, 0.15H, **H₃**), 3.90 – 3.86 (m, 0.15H, **H₁**), 3.82 – 3.75 (m, 1H, **H₁**), 3.60 (s, 0.45H, **OMe**), 3.45 (s, 3H, **OMe**), 3.20 – 3.13 (m, 2.30H, **H₆**), 2.88 – 2.86 (m, 0.15H, **H₁**), 2.83 – 2.77 (m, 1H, **H₁**), 2.70 (s, 0.45H, **NCH₃**), 2.69 (s, 3H, **NCH₃**), 2.58 – 2.47 (m, 1H + 0.15H, **H₄**), 2.43 (s, 3H + 0.45H, **CH₃**), 2.35 – 2.25 (m, 1H + 0.15H, **H₄**), 2.10 – 2.02 (m, 2H + 0.30H, **H₅**), 1.87 – 1.72 (m, 2H + 0.30H, **H₉**)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.9 (**C^{IV}=O_{maj}**), 169.6 (**C^{IV}=O_{min}**), 143.7 (**C^{IV}_{maj}**), 143.5 (**C^{IV}_{min}**), 133.7 (**C^{IV}_{min}**), 133.3 (**C^{IV}_{maj}**), 129.8 (**2x C_{Ar}_{maj}**), 129.7 (**2x C_{Ar}_{min}**), 127.4 (**2x C_{Ar}_{maj}**), 127.0 (**2x C_{Ar}_{min}**), 93.5 (**C₈_{maj}**), 91.2 (**C₂_{maj}**), 90.7 (**C₈_{min}**), 89.4 (**C₂_{min}**), 78.2 (**C₇_{min}**), 78.1 (**C₇_{maj}**), 58.7 (**C₃_{min}**), 56.7 (**C₃_{maj}**), 53.0 (**OCH₃_{min}**), 49.7 (**OCH₃_{maj}**), 47.7 (**C₆_{min}**), 47.3 (**C₆_{maj}**), 46.2 (**C₁_{min}**), 44.1 (**C₁_{maj}**), 34.7 (**NCH₃_{min}**), 34.5 (**NCH₃_{maj}**), 30.0 (**C₄_{min}**), 27.4 (**C₄_{maj}**), 25.9 (**C₉_{min}**), 25.5 (**C₉_{maj}**), 22.7 (**C₅_{min}**), 21.5 (**C₅_{maj}**), 21.2 (**C₁₁_{maj}**), 15.2 (**C₁₁_{min}**)

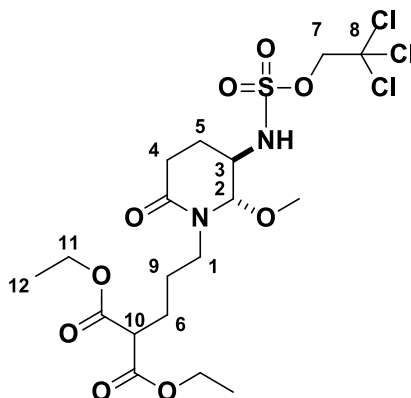
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₉H₂₉Cl₃N₃O₇S₂ [M+H]⁺: 580.0507; mesuré : 580.0502

IR (cm⁻¹) : 3232 (ν N-H), 3098 (ν =C-H_{Ar}), 2934 (ν C-H_{alkyl}), 1641 (ν C=O), 1434 (δ -CH₂-), 1367 (ν C-N), 1165 (ν C-O), 1107 (ν S=O), 846 (ν C-Cl)

T_f : 60°C

R_f : 0.36 (AcOEt/EP : 7/3)

Diéthyl 2-(3-(2-méthoxy-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroéthoxy)sulfonyl)amino)pipéridin-1-yl)propyl)malonate (88)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec du diéthyl-2-(3-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)propyl)malonate (197 mg, 0.66 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une poudre jaune (**187 mg, 51%**), et d'un mélange *cis* / *trans* 1 / 3. Le substrat est récupéré (64 mg, 32%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 – 7.52 (m, 0.33H, **NH**), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **NH**), 4.71 – 4.69 (m, 0.66H, **H₇**), 4.68 – 4.67 (m, 2H, **H₇**), 4.60 – 4.59 (m, 0.33H, **H₂**), 4.57 – 4.56 (m, 1H, **H₂**), 4.33 – 4.04 (m, 4H + 1.33H + 2H + 0.66H, **H₁₁** + **H₁**), 4.04 – 3.99 (m, 1H + 0.33H, **H₃**), 3.42 (s, 3H, **OMe**), 3.41 (s, 1H, **OMe**), 3.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H + 0.33H, **H₁₀**), 2.90 – 2.84 (m, 1H, **H₄**), 2.80 – 2.74 (m, 0.33H, **H₄**), 2.66 – 2.61 (m, 0.33H, **H₅**), 2.54 – 2.48 (m, 2H + 0.33H, **H₅**), 2.39 – 2.32 (m, 1.33H, **H₄**), 2.03 – 1.95 (m, 1.33H, **H₆**), 1.94 – 1.84 (m, 2.66H, **H₉**), 1.75 – 1.63 (m, 1.33H, **H₆**), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H + 2H, **H₁₂**)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.4 (**C^{IV}=O_{ester}**, maj), 170.1 (**C^{IV}=O_{ester}**, min), 169.9 (**C^{IV}=O_{ester}**, maj), 169.7 (**C^{IV}=O_{ester}**, min), 169.6 (**C^{IV}=O_{maj}**), 169.5 (**C^{IV}=O_{min}**), 99.9 (**C₈**, maj), 99.1 (**C₈**, min), 93.5 (**C₂**, min), 90.8 (**C₂**, maj), 78.0 (**C₇**, maj), 77.2 (**C₇**, min), 61.9 (**C₁₁**, maj), 61.8 (**C₁₁**, maj), 61.3 (**C₁₁**, min), 61.1 (**C₁₁**, min), 56.9 (**OCH₃**, min), 56.6 (**OCH₃**, maj), 51.1 (**C₃**, maj), 50.4 (**C₃**, min), 50.1 (**C₁₀**, maj), 49.4 (**C₁₀**, min), 45.2 (**C₁**, maj), 45.1 (**C₁**, min), 27.7 (**C₄**, min), 27.4 (**C₄**, maj), 26.1 (**C₆**, min), 25.8 (**C₆**, maj), 25.5 (**C₉**, maj), 24.6 (**C₉**, min), 22.9 (**C₅**, min), 22.0 (**C₅**, maj), 14.2 (**C₁₂**, min), 14.0 (**C₁₂**, maj), 13.9 (**C₁₂**, maj), 13.8 (**C₁₂**, min)

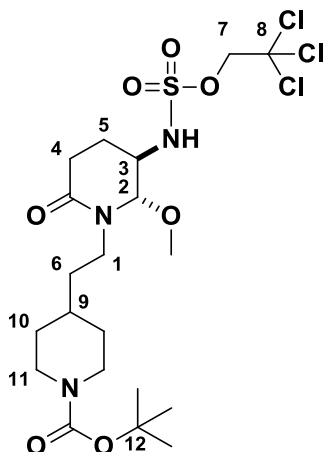
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₈H₃₀Cl₃N₃O₉S [M+H]⁺: 555.0732; mesuré : 555.0733

IR (cm⁻¹) : 3062 (ν N-H), 2946 (ν C-H_{alkyl}), 1750, 1731 (ν C=O_{ester}), 1617 (ν C=O), 1465 (δ -CH₂-), 1361 (ν C-N), 1179, 1150 (ν C-O), 1067 (ν S=O), 849 (ν C-Cl)

T_f : 58-59°C

R_f : 0.26 (AcOEt/EP : 4/6)

tert-butyl 4-(2-(2-méthoxy-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroéthoxy)sulfonyl)amino)pipéridin-1-yl)éthyl)pipéridine-1-carboxylate (89)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec tert-butyl 4-(2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)éthyl)pipéridine-1-carboxylate (50 mg, 0.162 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 7/3) sous forme d'une huile jaune (**50 mg, 54%**), et d'un mélange *cis* / *trans* 1 / 3.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, **NH**), 5.28 (d, $J = 9.7$ Hz, 0.33H, **NH**), 4.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.33H, **H₂**), 4.67 – 4.66 (m, 2H + 0.66H, **H₇**), 4.59 – 4.58 (m, 1H, **H₂**), 4.16 – 4.01 (m, 2H + 0.66H, **H₁**), 3.97 – 3.93 (m, 1H + 0.33H, **H₃**), 3.84 – 3.77 (m, 0.33H, **H₁₁**), 3.69 – 3.58 (m, 1H, **H₁₁**), 3.57 (s, 1H, **OMe**), 3.44 (s, 3H, **OMe**), 3.28 – 3.20 (m, 1H, **H₁₁**), 3.07 – 2.97 (m, 0.33H, **H₁₁**), 2.75 – 2.63 (m, 2H + 0.66H, **H₁₁**), 2.61 – 2.44 (m, 2H + 0.66H, **H₄**), 2.42 – 2.32 (m, 1H + 0.33H, **H₆**), 2.09 – 2.03 (m, 0.33H, **H₉**), 1.94 – 1.88 (m, 1H, **H₉**), 1.71 – 1.65 (m, 2H + 0.66H + 1H + 0.33H, **H₅ + H₆**), 1.56 – 1.50 (m, 2H + 0.66H, **H₁₀**), 1.45 (s, 9H + 3H, **H_{Boc}**), 1.18 – 1.07 (m, 2H + 0.66H, **H₁₀**)

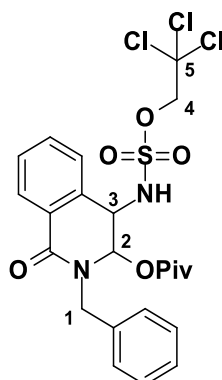
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.7 (**C^{IV}=O_{maj}**), 169.0 (**C^{IV}=O_{min}**), 154.8 (**C^{IV}=O_{ester, maj}**), 153.5 (**C^{IV}=O_{ester, min}**), 93.4 (**C_{8, maj}**), 91.5 (**C_{8, min}**), 90.6 (**C_{2, maj}**), 88.5 (**C_{2, min}**), 79.3 (**C_{12, maj}**), 78.0 (**C_{12, min}**), 78.0 (**C_{7, maj}**), 77.2 (**C_{7, min}**), 58.6 (**OCH_{3min}**), 56.6 (**OCH_{3maj}**), 53.3 (**C_{3, min}**), 49.4 (**C_{3, maj}**), 46.0 (**2xC_{11, min}**), 45.1 (**2xC_{11, maj}**), 34.8 (**C_{1, min}**), 34.5 (**C_{1, maj}**), 34.0 (**C_{6, min}**), 33.9 (**C_{6, maj}**), 31.9 (**2xC_{10, maj}**), 31.8 (**2xC_{10, min}**), 29.9 (**CH_{3Boc, maj}**), 29.4 (**C_{4, min}**), 28.4 (**CH_{3Boc, maj}**), 26.9 (**C_{4, maj}**), 22.5 (**C_{5, min}**), 20.9 (**C_{5, maj}**)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 566.1255; mesuré : 566.1238

IR (cm^{-1}) : 3245 (v N-H), 2930 (v C-H_{alkyl}), 1682 (v C=O_{ester}), 1669 (v C=O), 1455 (δ -CH₂-), 1366 (v C-N), 1282, 1178 (v C-O), 1065 (v S=O), 851 (v C-Cl)

R_f : 0.26 (AcOEt/EP : 7/3)

**2-benzyl-1-oxo-4-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl
pivalate (90)**



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec la 2-benzylisoquinolin-1(2H)-one (83 mg, 0.354 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une poudre jaune (**100 mg, 50%**), et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.67 – 7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.39 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 6.36 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_2), 5.46 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H_1), 5.19 – 5.01 (m, 2H, $\text{NH} + \text{H}_3$), 4.61 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H_4), 4.53 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H_4), 4.32 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H_1), 1.06 (s, 9H, H_{piv})

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 177.8 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester}}$), 163.3 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{imide}}$), 137.0 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 133.7 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 133.2 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.9 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 128.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 124.5 (C_{Ar}), 92.9 (C_5), 80.2 (C_2), 78.3 (C_4), 54.4 (C_3), 49.0 (C_1), 39.2 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Piv}}$), 28.9 ($3\times\text{CH}_3_{\text{Piv}}$)

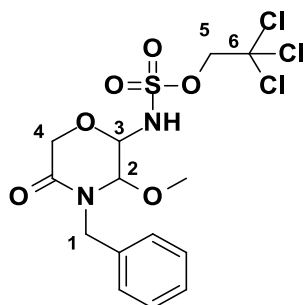
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.0153; mesuré : 493.0151

IR (cm^{-1}) : 3120 (v N-H), 2940 (v C- H_{alkyl}), 1689 (v C= O_{ester}), 1650 (v C=O), 1447 (δ - CH_2 -), 1361 (v C-N), 1280 (v C-O), 1060 (v S=O), 850 (v C-Cl)

T_f : 138°C

R_f : 0.26 (AcOEt/EP : 3/7)

2,2,2-trichloroéthyl (4-benzyl-3-méthoxy-5-oxomorpholin-2-yl)sulfamate (91)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec 1-(4-nitrobenzyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (100 mg, 0.53 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une poudre jaune (**100 mg, 74%**), et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.45 – 7.29 (m, 5H, **H_{Ar}**), 5.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, **NH**), 5.32 – 5.22 (m, 2H, **H₁ + H₂**), 4.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, **H₅**), 4.57 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, **H₅**), 4.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, **H₄**), 4.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, **H₃**), 4.10 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, **H₁**), 3.38 (s, 3H, **OMe**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 166.67 (**C^{IV}=O**), 135.3 (**C^{IV}**), 129.2 (**2xC_{Ar}**), 128.8 (**2xC_{Ar}**), 128.5 (**C_{Ar}**), 93.0 (**C₆**), 84.9 (**C₂**), 78.5 (**C₅**), 78.3 (**C₃**), 62.4 (**C₄**), 55.7 (**OCH₃**), 47.3 (**C₁**)

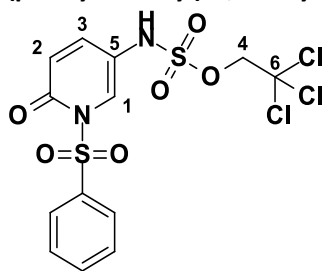
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₄H₁₈Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺: 446.9945; mesuré : 446.9949

IR (cm⁻¹) : 3166 (ν N-H), 3089 (ν =C-H_{Ar}), 2960 (ν C-H_{alkyl}), 1645 (ν C=O), 1472 (δ -CH₂-), 1382 (ν C-N), 1109, 1078 (ν C-O), 1017 (ν S=O), 838 (ν C-Cl)

T_f : 136 - 137°C

R_f : 0.21 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroéthyl (6-oxo-1-(phénylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3-yl)sulfamate (92)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec la 1-(phénylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one (152 mg, 0.65 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8 à 7/3) sous forme d'une poudre marron clair (**84 mg, 37%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, **H₁**), 8.16 – 8.04 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.41 (dd, *J* = 9.8, 2.8 Hz, 1H, **H₃**), 6.95 (sl, 1H, **NH**), 6.45 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, **H₂**), 4.72 (s, 2H, **H₄**)

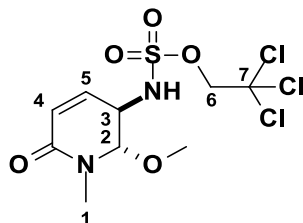
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 158.8 (**C^{IV}=O**), 141.5 (**C₃**), 135.6 (**S-C^{IV}**), 135.3 (**C_{Ar}**), 130.0 (**C₁**), 130.0 (**2xC_{Ar}**), 129.1 (**2xC_{Ar}**), 123.8 (**C₂**), 116.2 (**C₅**), 93.0 (**C₆**), 78.7 (**C₄**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₃H₁₂Cl₃N₂O₆S₂ [M+H]⁺: 460.9196, mesuré : 460.9193

IR (cm⁻¹) : 3180 (ν N-H), 2910 (ν C-H_{alkyl}), 1679 (ν C=O), 1441 (δ -CH₂-), 1354 (ν C-N), 1074 (ν S=O), 854 (ν C-Cl)

R_f : 0.54 (AcOEt/EP : 7/3)

2,2,2-trichloroéthyl (6-oxo-1-(phénylesulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3-yl)sulfamate (93)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec la 1-(phénylesulfonyl)pyridin-2(1H)-one (152 mg, 0.65 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**88 mg, 28%**), et d'un mélange *cis* / *trans* 0.4 / 1.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.40H, NH_{min}), 6.57 (ddd, $J = 9.7, 5.9, 1.7$ Hz, 0.40H, $\text{H}_{4,\text{min}}$), 6.39 (dt, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{4,\text{maj}}$), 6.05 (d, $J = 9.7$ Hz, 0.40H, $\text{H}_{5,\text{min}}$), 5.97 (dd, $J = 10.0, 2.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{5,\text{maj}}$), 5.52 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, NH_{maj}), 4.79 – 4.75 (m, 1H + 0.80H, $\text{H}_{2,\text{maj}}$ + $\text{H}_{6,\text{min}}$), 4.72 – 4.69 (m, 2H, $\text{H}_{2,\text{maj}}$ + $\text{H}_{6,\text{min}}$), 4.69 – 4.68 (m, 1H, $\text{H}_{3,\text{maj}}$), 4.67 – 4.64 (m, 1H ($\text{H}_{2,\text{min}}$), 4.28 – 4.21 (m, 0.40H, $\text{H}_{3,\text{min}}$), 3.52 (s, 3H, OMe_{maj}), 3.44 (s, 1.20H, OMe_{min}), 3.18 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{maj}}$), 3.11 (s, 1H, $\text{CH}_{3\text{min}}$)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.2 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{min}}$), 163.0 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{maj}}$), 138.3 ($\text{C}_{5,\text{maj}}$), 134.3 ($\text{C}_{5,\text{min}}$), 127.3 ($\text{C}_{4,\text{min}}$), 125.2 ($\text{C}_{4,\text{maj}}$), 93.3 ($\text{C}_{2,\text{maj}}$), 92.2 ($\text{C}_{7,\text{min}}$), 91.1 ($\text{C}_{2,\text{min}}$), 90.4 ($\text{C}_{7,\text{maj}}$), 78.2 ($\text{C}_{6,\text{maj}}$), 78.1 ($\text{C}_{6,\text{min}}$), 58.0 (OMe_{maj}), 56.8 (OMe_{min}), 53.1 ($\text{C}_{3,\text{maj}}$), 49.3 ($\text{C}_{3,\text{min}}$), 36.2 ($\text{C}_{1,\text{maj}}$), 35.3 ($\text{C}_{1,\text{min}}$)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366.9683, mesuré : 366.9683

IR (cm^{-1}) : 3170 (ν N-H), 1680 (ν C=O), 1445 (δ -CH₂-), 1361 (ν C-N), 1114 (ν C-O), 1070 (ν S=O), 852 (ν C-Cl)

R_f : 0.36 (AcOEt/EP : 5/5)

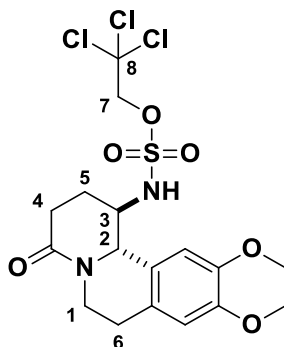
Protocole général D₁ :

A une solution du substrat oxyamidé correspondant (1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (1 mL par 0.10 mmol de substrat) sous argon, de l'acide trifluoroacétique (2 éq.) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à 24 heures à température ambiante. Le milieu est traité avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, puis extrait au dichlorométhane (3 fois). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie flash pour conduire au produit désiré.

Protocole général D₂ :

A une solution du substrat oxyamidé correspondant (1 éq.) dans le méthanol (1 mL par 0.10 mmol de substrat) sous argon, une solution 4M d'acide chlorhydrique dans le dioxane (2 éq.) est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à 24 heures à température ambiante. Le milieu est traité avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, puis extrait au dichlorométhane (3 fois). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie flash pour conduire au produit désiré.

2,2,2-trichloroéthyl (9,10-diméthoxy-4-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-1-yl)sulfamate (94)



Synthétisé en suivant le protocole général D₁, avec le 2,2,2-trichloroéthyl (1-(3,4-diméthoxyphényl)-2-méthoxy-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (300 mg, 0.58 mmol) pendant 30 minutes. Sans purification supplémentaire, le produit pur est obtenu sous forme d'une poudre jaune (266 mg, 94%), et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.79 (s, 1H, H_{Ar}), 6.63 (s, 1H, H_{Ar}), 6.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH), 4.83 - 4.80 (m, 1H, H₂), 4.76 - 4.68 (m, 2H+1H, H₇ + H₁), 4.49 - 4.41 (m, 1H, H₃), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.14 - 3.01 (m, 1H, H₁), 2.94 - 2.83 (m, 1H, H₅), 2.68 - 2.56 (m, 2H, H₄), 2.49 - 2.38 (m, 1H, H₅), 2.19 - 2.07 (m, 1H, H₆), 2.04 - 1.89 (m, 1H, H₆)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.3 (C^{IV}=O), 148.7 (C^{IV}-OMe), 147.8 (C^{IV}-OMe), 128.0 (C^{IV}_{Ar}), 125.7 (C^{IV}_{Ar}), 112.3 (C_{Ar}), 107.2 (C_{Ar}), 93.5 (C₈), 78.2 (C₇), 62.1 (C₂), 56.3 (OMe), 55.9 (OMe), 51.9 (C₃), 42.6 (C₁), 28.0 (C₆), 27.4 (C₄), 23.2 (C₅)

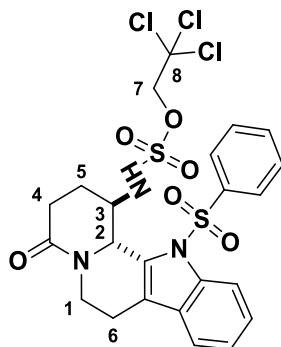
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₇H₂₂Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺: 487.0258; mesuré : 487.0260

IR (cm⁻¹) : 3282 (ν N-H), 3102 (ν =C-H_{Ar}), 2981 (ν C-H_{alkyl}), 1614 (ν C=O), 1516 (ν C=C_{Ar}), 1464 (δ -CH₂-), 1358 (ν C-N), 1177, 1120 (ν C-O), 1075 (ν S=O), 849 (ν C-Cl)

T_f : 150-151°C

R_f : 0.21 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (4-oxo-12-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)sulfamate (95)



Synthétisé en suivant le protocole général D₁, avec le 2,2,2-trichloroéthyl (2-méthoxy-6-oxo-1-(2-(1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-3-yl)éthyl)pipéridin-3-yl)sulfamate (47 mg, 0.074 mmol) pendant deux heures. Sans purification supplémentaire, le produit pur est obtenu sous forme d'une huile jaune (**40 mg, 89%**), et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 – 7.48 (m, 3H, H_{Ar}), 7.40 – 7.37 (m, 1H, H_{Ar}), 7.36 – 7.32 (m, 3H, H_{Ar}), 7.30 – 7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 6.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH), 5.26 - 5.23 (m, 1H, H₂), 4.97 – 4.92 (m, 1H, H₁), 4.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H₇), 4.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H₇), 3.98 - 3.90 (m, 1H, H₃), 2.83 – 2.77 (m, 1H, H₁), 2.69 – 2.59 (m, 4H, H₄ + H₆), 2.37 – 2.30 (m, 1H, H₅), 2.20 – 2.13 (m, 1H, H₅)
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.3 (C^{IV}=O), 138.1 (S-C^{IV}), 135.1 (C^{IV}), 134.3 (C_{Ar}), 131.5 (C^{IV}), 130.1 (C^{IV}), 129.0 (2x C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 126.4 (2x C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 125.3 (C_{Ar}), 119.1 (C^{IV}), 116.8 (C_{Ar}), 93.1 (C₈), 78.2 (C₇), 57.5 (C₂), 56.3 (C₃), 39.9 (C₁), 29.2 (C₄), 26.7 (C₆), 21.5 (C₅)

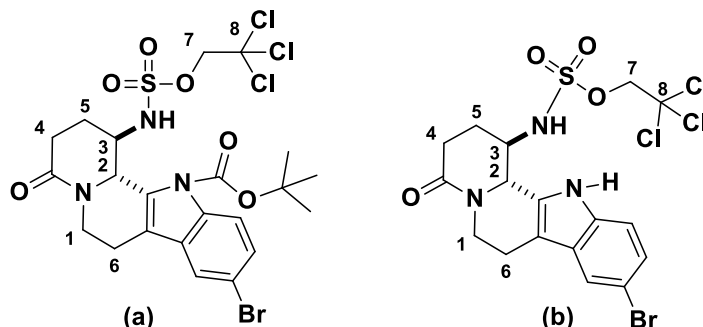
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₂₃H₂₃Cl₃N₃O₆S₂ [M+H]⁺: 606.0088; mesuré : 606.0081

IR (cm⁻¹) : 3306 (ν N-H), 3152 (ν =C-H_{Ar}yl), 2924 (ν C-H_{alkyl}), 1627 (ν C=O), 1447 (δ -CH₂-), 1365 (ν C-N), 1087 (ν S=O), 849 (ν C-Cl)

R_f : 0.22 (AcOEt/EP : 5/5)

tert-butyl-9-bromo-4-oxo-1-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-1,3,4,6,7,12b-héxahydroindolo[2,3-a]quinolizine-12(2H)-carboxylate (96)

2,2,2-trichloroéthyl-(9-bromo-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)sulfamate (97)



Synthétisé en suivant le protocole général D₁, avec le tert-butyl-5-bromo-3-(2-(2-méthoxy-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroéthoxy)-sulfonyl)amino) pipéridin-1-yl)éthyl)-1H-indole-1-carboxylate (41 mg, 0.060 mmol) pendant six heures à température ambiante et 17 heures au reflux. Un mélange inséparable des deux produits est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre marron (**30 mg, 77%**), en proportion 0.6 / 1 protégé/non protégé.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.25 (s, 1H_b, NH_{indole}), 9.11 (s, 1H_b, NH), 8.81 (s, 0.60H_a, NH), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 0.60H_a, H_{Ar}), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 0.60H_a, H_{Ar}), 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H_b, H_{Ar}), 7.48 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 0.60H_a, H_{Ar}), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H_b, H_{Ar}), 7.18 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 0.60H_b, H_{Ar}), 5.34 – 5.28 (m, 0.60H_a, H₂), 4.99 (s, 1H_b, H₂), 4.86 (s, 2H_b, H₇), 4.80 – 4.75 (m, 1.20H_a, H₇), 4.74 – 4.67 (m, 1H_b + 0.60H_a, H₃), 4.44 – 4.38 (s, 1H_a, H₁), 4.03 – 3.99 (m, 0.60H_b, H₁), 2.83 – 2.72 (m, 1H_b + 1H_b, H₁ + H₄), 2.69 – 2.65 (m, 0.60H_a + 0.60H_a, H₁ + H₄), 2.64 – 2.53 (m, [1H_b + 0.60H_a] + [1H_b + 0.60H_a], H₄ + H₆), 2.33 – 2.17 (m, 1H_b + 1H_b, H₆ + H₅), 2.05 – 1.90 (m, 0.60H_a + 0.60H_a + 0.60H_a, H₆ + H₅ + H₅), 1.74 – 1.70 (m, 1H_b, H₅), 1.66 (s, 5.40H_a, H_{Boc})

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ : 169.6 (C^{IV}=O_a), 168.6 (C^{IV}=O_b), 150.1 (C^{IV}=O_{ester, a}), 135.5 (C^{IV}_b), 135.1 (C^{IV}_b), 134.8 (C^{IV}_a), 134.2 (C^{IV}_a), 130.7 (C^{IV}_a), 128.9 (C^{IV}_b), 127.7 (C_{Ar, a}), 124.2 (C_{Ar, b}), 121.7 (C_{Ar, a}), 120.6 (C_{Ar, b}), 120.3 (C_{Ar, a}), 117.5 (C_{Ar, b}), 115.9 (C^{IV}_a), 114.0 (C^{IV}_b), 111.9 (C^{IV}_b), 109.5 (C^{IV}_a), 94.6 (C_{8, a}), 85.8 (C_{8, b}), 77.9 (C_{7, b}), 77.8 (C_{7, a}), 60.0 (C_{2, b}), 59.3 (C_{2, a}), 42.3 (C_{3, b}), 38.5 (C_{3, a}), 30.2 (C^{IV}_{boc}), 28.0 (CH_{3, Boc}), 24.3 (C_{1, a}), 24.1 (C_{1, b}), 23.7 (C_{4, a}), 22.8 (C_{4, b}), 21.2 (C_{6, a}), 20.5 (C_{6, b}), 14.3 (C_{5, b}), 11.2 (C_{5, a})

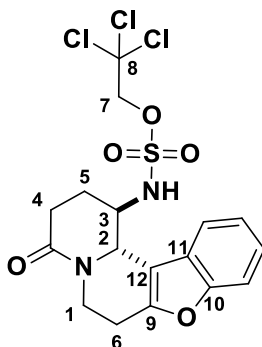
HRMS (ESI) m/z calculé pour C₂₂H₂₆BrCl₃N₃O₆S [M+H]⁺: 643.9785; mesuré : 643.9788

IR (cm⁻¹) : 3468 (ν N-H), 3066 (ν =C-H_{Ar}), 2923 (ν C-H_{alkyl}), 1724 (ν C=O_{ester}), 1630, 1596 (ν C=O), 1464 (δ -CH₂-), 1352 (ν C-N), 1179 (ν C-O), 1086 (ν S=O), 850 (ν C-Cl)

T_f: 211-212°C

R_f: 0.25 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (4-oxo-2,3,4,6,7,12c-hexahydro-1H-benzofuro[3,2-a]quinolizin-1-yl)sulfamate (98)



Synthétisé en suivant le protocole général D₁, avec le 2,2,2-trichloroéthyl (1-(2-(benzofuran-2-yl)éthyl)-2-méthoxy-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (82 mg, 0.164 mmol) pendant quatre heures. Sans purification supplémentaire, le produit pur est obtenu sous forme d'une huile jaune (**60 mg, 78%**), et d'un mélange *cis/trans* 1 / 0.5.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.63 – 7.59 (m, 0.50H_{min}, H_{Ar}), 7.48 – 7.44 (m, 1H_{maj}, H_{Ar}), 7.35 – 7.27 (m, 1H_{maj} + 0.50H_{min}, H_{Ar}), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H_{maj} + 0.50H_{min}, H_{Ar}), 7.04 – 6.98 (m, 1H_{maj}, H_{Ar}), 6.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.50H_{min}, H_{Ar}), 5.10 – 5.08 (m, 1H_{maj}, NH), 5.03 – 4.96 (m, 0.50H_{min}, H₂), 4.89 – 4.82 (m, 1H_{maj}, H₂), 4.75 (s, 2H_{maj}, H₇), 4.70 – 4.66 (m, 1H_{maj}, H₃), 4.65 – 4.62 (m, 0.50H_{min}, H₃), 4.44 (d, *J* = 11.0 Hz, 0.50H_{min}, H₇), 4.24 (d, *J* = 10.9 Hz, 0.50H_{min}, H₇), 4.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 0.50H_{min}, NH), 3.03 – 2.83 (m, 2H_{maj} + 1H_{min}, H₁), 2.73 – 2.63 (m, 2H_{maj} + 1H_{min}, H₄), 2.49 – 2.26 (m, 2H_{maj} + 1H_{min}, H₆), 1.93 – 1.76 (m, 2H_{maj} + 1H_{min}, H₅)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.1 (C^{IV}=O_{maj}), 168.4 (C^{IV}=O_{min}), 160.1 (C_{9, min}), 157.3 (C_{10, min}), 154.7 (C_{9, maj}), 154.2 (C_{10, maj}), 126.7 (C_{Ar, min}), 125.8 (C_{Ar, min}), 124.3 (C_{Ar, maj}), 124.1 (C_{Ar, maj}), 123.6 (C_{11, min}), 123.3 (C_{11, maj}), 119.0 (C_{Ar, maj}), 118.9 (C_{Ar, min}), 112.1 (C_{12, min}), 112.1 (C_{12, maj}), 111.6 (C_{Ar, maj}), 107.8 (C_{Ar, min}), 93.4 (C_{8, maj}), 93.3 (C_{8, min}), 78.6 (C_{7, min}), 78.1 (C_{7, maj}), 60.5 (C_{2, maj}), 57.2 (C_{2, min}), 51.6 (C_{3, min}), 50.0 (C_{3, maj}), 41.9 (C_{1, maj}), 40.5 (C_{1, min}), 33.3 (C_{4, min}), 27.0 (C_{4, maj}), 23.8 (C_{6, maj}), 22.7 (C_{5, maj}), 15.1 (C_{6, min}), 14.0 (C_{5, min})

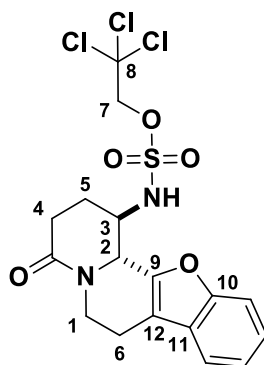
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₇H₁₈Cl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 466.9996; mesuré : 466.9994

IR (cm⁻¹) : 3245 (ν N-H), 3156 (ν =C-H_{Aryl}), 2987 (ν C-H_{alkyl}), 1619 (ν C=O), 1442 (δ -CH₂-), 1345 (ν C-N), 1177 (ν C-O), 1080 (ν S=O), 853 (ν C-Cl)

T_f: 85-86°C

R_f: 0.26 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (4-oxo-2,3,4,6,7,12b-hexahydro-1H-benzofuro[2,3-a]quinolizin-1-yl)sulfamate (99)



Synthétisé en suivant le protocole général D₁, avec le 2,2,2-trichloroéthyl (1-(2-(benzofuran-3-yl)éthyl)-2-méthoxy-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (31 mg, 0.062 mmol) pendant deux heures. Sans purification supplémentaire, le produit pur est obtenu sous forme d'une huile orange (**28 mg, 97%**), et d'un mélange *cis/trans* 1 / 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.51 – 7.46 (m, 4H, H_{Ar}), 7.35 – 7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 6.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, NH), 5.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, NH), 5.14 – 5.11 (m, 1H, H₂), 5.08 – 5.01 (m, 2H, H₁), 4.96 – 4.94 (m, 1H, H₂), 4.74 (s, 2H, H₇), 4.60 – 4.55 (m, 1H, H₃), 4.40 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H₇), 4.36 – 4.33 (m, 1H, H₃), 4.29 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H₇), 3.20 – 3.13 (m, 2H, H₁), 2.94 – 2.88 (m, 2H, H₄), 2.85 – 2.80 (m, 2H, H₄), 2.75 – 2.64 (m, 4H, H₆), 2.58 – 2.46 (m, 2H, H₅), 2.19 – 2.14 (m, 2H, H₅)

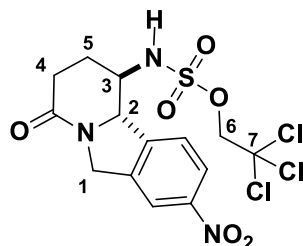
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.7 (C^{IV}=O), 169.5 (C^{IV}=O), 155.1 (C₉), 154.6 (C₉), 148.5 (C₁₀), 146.5 (C₁₀), 127.1 (C₁₁), 126.9 (C₁₁), 125.1 (C_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 123.3 (C_{Ar}), 119.3 (C_{Ar}), 119.3 (C_{Ar}), 116.5 (C₁₂), 114.9 (C₁₂), 111.8 (C_{Ar}), 111.6 (C_{Ar}), 93.3 (C₈), 93.1 (C₈), 78.3 (C₇), 78.0 (C₇), 59.3 (C₂), 57.7 (C₂), 51.4 (C₃), 49.8 (C₃), 41.7 (C₁), 39.5 (C₁), 28.4 (C₄), 27.1 (C₄), 24.2 (C₅), 24.1 (C₅), 20.5 (C₆), 20.0 (C₆)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₇H₁₈Cl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 466.9996; mesuré : 466.9994

IR (cm⁻¹) : 3296 (ν N-H), 3108 (ν =C-H_{Ar}), 2950 (ν C-H_{alkyl}), 1621 (ν C=O), 1451 (δ -CH₂-), 1366 (ν C-N), 1176 (ν C-O), 1084 (ν S=O), 849 (ν C-Cl)

R_f : 0.29 (AcOEt/EP : 5/5)

**2,2,2-trichloroéthyl (8-nitro-4-oxo-1,2,3,4,6,10b-hexahydropyrido[2,1-a]isoindol-1-yl)sulfamate
(100)**



Synthétisé en suivant le protocole général D₁, avec le 2,2,2-trichloroéthyl (2-méthoxy-1-(3-nitrobenzyl)-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (69 mg, 0.14 mmol) pendant 4 heures. Sans purification supplémentaire, le produit pur est obtenu sous forme d'une huile jaune (**60 mg, 94%**), et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.08 (s, 1H, H_{Ar}), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 6.36 (s, 1H, H₂), 5.87 (s, 1H, H₃), 4.76 (s, 2H, H₁), 4.62 (s, 2H, H₆), 2.75 (dd, *J* = 11.9, 4.6 Hz, 2H, H₄), 2.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₅).

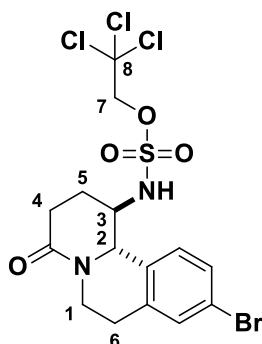
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 175.8 (C^{IV}=O), 133.7 (C^{IV}_{Ar}), 129.9 (C^{IV}_{Ar}), 125.8 (C^{IV}_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 122.4 (C_{Ar}), 115.4 (C_{Ar}), 91.8 (C₇), 78.5 (C₆), 65.6 (C₂), 52.2 (C₃), 49.0 (C₁), 30.6 (C₄), 25.0 (C₅)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₄H₁₅Cl₃N₃O₆S [M+H]⁺: 457.9741; mesuré : 457.9742

IR (cm⁻¹) : 3366 (ν N-H), 3077 (ν =C-H_{Aryl}), 2929 (ν C-H_{alkyl}), 1656 (ν C=O), 1529, 1347 (ν N=O), 1476 (δ -CH₂-), 1285 (ν C-N), 1158 (ν C-O), 1073 (ν S=O), 847 (ν C-Cl)

R_f : 0.40 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (9-bromo-4-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-1-yl)sulfamate (101)



Synthétisé en suivant le protocole général D₁, avec le 2,2,2-trichloroéthyl (1-(3-bromophenéthyl)-2-méthoxy-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (100 mg, 0.186 mmol) pendant 30 minutes. Sans purification supplémentaire, le produit pur est obtenu sous forme d'une huile jaune (**91 mg, 97%**), et d'un mélange *cis/trans* 1 / 2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H_{maj} + 0.50H_{min}, H_{Ar}), 7.32 (s, 0.50H_{min}, NH), 7.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H_{maj}, H_{Ar}), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H_{min}, H_{Ar}), 6.41 (s, 1H_{maj}, NH), 6.20 (s, 1H_{maj}, H₂), 5.30 (s, 0.50H_{min}, H₂), 4.77 – 4.67 (m, 1H_{min}, H₇), 4.66 (s, 2H_{maj}, H₇), 4.65 – 4.59 (m, 0.50H_{min}, H₃), 3.99 – 3.71 (m, 1H_{maj}, H₃), 3.68 – 3.58 (m, 2H_{maj} + 1H_{min}, H₁), 2.89 – 2.80 (m, 3x1H_{min}, H₄ + H₅ + H₆), 2.71 – 2.50 (m, 3x2H_{maj}, H₄ + H₅ + H₆)

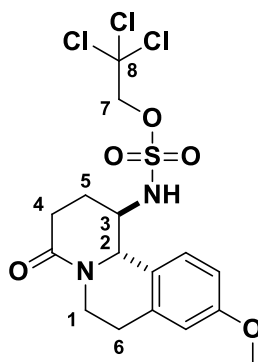
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.1 (C^{IV}=O_{min}), 167.7 (C^{IV}=O_{maj}), 140.5 (C^{IV}_{Ar, min}), 140.3 (C^{IV}_{Ar, maj}), 131.9 (C^{IV}_{Ar, min}), 131.8 (C^{IV}_{Ar, maj}), 130.3 (C_{Ar, maj}), 130.2 (C_{Ar, min}), 129.9 (C_{Ar, min}), 129.8 (C_{Ar, maj}), 127.4 (C_{Ar, maj}), 127.3 (C_{Ar, min}), 126.4 (C_{2,min}), 122.7 (C^{IV}_{Ar, min}), 122.5 (C^{IV}_{Ar, maj}), 114.7 (C_{2,maj}), 96.0 (C_{8,min}), 93.2 (C_{8,maj}), 78.6 (C_{7,min}), 78.5 (C_{7,maj}), 48.4 (C_{3,min}), 47.9 (C_{3,maj}), 35.6 (C_{1,min}), 34.3 (C_{1,maj}), 33.1 (C_{4,min}), 30.7 (C_{4,maj}), 29.7 (C_{6,min}), 29.6 (C_{6,maj}), 24.7 (C_{5,min}), 24.6 (C_{5,maj})

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₅H₁₇BrCl₃N₂O₄S [M+H]⁺: 504.9152; mesuré : 504.9131

IR (cm⁻¹) : 3269 (ν N-H), 3066 (ν =C-H_{Aryl}), 2929 (ν C-H_{alkyl}), 1633 (ν C=O), 1567 (ν C=C_{Aryl}), 1474 (δ -CH₂-), 1385 (ν C-N), 1185 (ν C-O), 1087 (ν S=O), 850 (ν C-Cl)

R_f : 0.32 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (9-méthoxy-4-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-1-yl)sulfamate (102)



Synthétisé en suivant le protocole général D₁, avec le 2,2,2-trichloroéthyl (2-méthoxy-1-(3-méthoxyphenéthyl)-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (100 mg, 0.204 mmol) pendant 30 minutes. Sans purification supplémentaire, le produit pur est obtenu sous forme d'une huile jaune (**82 mg, 87%**), et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.78 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.68 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, NH), 4.83 (s, 1H, H₂), 4.70 – 4.68 (m, 2H, H₇), 4.67 – 4.60 (m, 1H, H₁), 4.55 – 4.51 (m, 1H, H₃), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.15 – 3.07 (m, 1H, H₁), 2.96 – 2.91 (m, 1H, H₆), 2.73 – 2.59 (m, 2H, H₄), 2.45 – 2.39 (m, 1H, H₆), 2.13 – 2.07 (m, 1H, H₅), 1.95 – 1.87 (m, 1H, H₅)

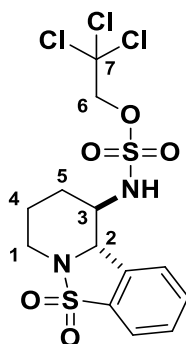
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.3 (C^{IV}=O), 159.0 (C^{IV}-OMe), 137.1 (C^{IV}_{Ar}), 126.2 (C^{IV}_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 114.7 (C_{Ar}), 112.5 (C_{Ar}), 93.5 (C₈), 78.0 (C₇), 62.1 (C₂), 55.3 (OMe), 51.2 (C₃), 42.4 (C₁), 28.6 (C₆), 27.1 (C₄), 22.8 (C₅)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₆H₂₀Cl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 457.0153; mesuré : 457.0152

IR (cm⁻¹) : 3232 (ν N-H), 3092 (ν =C-H_{Aryl}), 2944 (ν C-H_{alkyl}), 1632 (ν C=O), 1584 (ν C=C_{Aryl}), 1466 (δ -CH₂-), 1359 (ν C-N), 1179, 1153 (ν C-O), 1071 (ν S=O), 848 (ν C-Cl)

R_f : 0.24 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (5,5-dioxido-8,9,10,10a-tétrahydro-7H-benzo[4,5]isothiazolo[2,3-a]pyridin-10-yl)sulfamate (103)



Synthétisé en suivant le protocole général D₁, avec le 2,2,2-trichloroéthyl (2-méthoxy-1-(phénylsulfonyl)pipéridin-3-yl)sulfamate (108 mg, 0.22 mmol) pendant 2 heures à température ambiante. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une huile orange (65 mg, 66%), et d'un mélange *cis* / *trans* 0.7 / 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.90 – 7.78 (m, 2.80H_{min}, H_{Ar}), 7.64 – 7.51 (m, 4H_{maj}, H_{Ar}), 5.03 (s, 1H_{maj} + 0.70H_{min}, NH), 4.70 (s, 2H_{maj}, H₆), 4.63 (s, 1.40H_{min}, H₆), 3.77 – 3.74 (m, 2x0.70H_{min}, H₂ + H₃), 3.56 – 3.51 (m, 1H_{maj}, H₂), 3.34 – 3.31 (m, 1H_{maj}, H₃), 2.43 – 2.30 (m, 2H_{maj}, H₁), 2.28 – 1.90 (m, 4.20H_{min}, H₁ + H₄ + H₅), 1.88 – 1.82 (m, 2H_{maj}, H₅), 1.78 – 1.72 (m, 2H_{maj}, H₄)

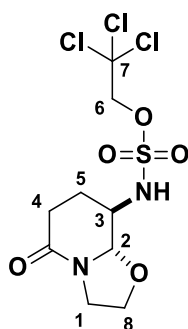
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 134.3 (C^{IV}_{Ar,min}), 133.5 (C^{IV}_{Ar,min}), 133.2 (C^{IV}_{Ar,maj}), 129.9 (C^{IV}_{Ar,maj}), 129.8 (C_{Ar,min}), 129.3 (2xC_{Ar,maj}), 127.4 (C_{Ar,min}), 127.3 (C_{Ar,min}), 127.1 (2xC_{Ar,maj}), 124.7 (C_{Ar,min}), 99.9 (C_{7,min}), 99.8 (C_{7,maj}), 93.24 (C_{2,min}), 93.2 (C_{2,maj}), 78.7 (C_{6,min}), 78.6 (C_{6,maj}), 67.9 (C_{3,min}), 67.8 (C_{3,maj}), 43.1 (C_{1,min}), 43.0 (C_{1,maj}), 25.7 (C_{5,min}), 25.6 (C_{5,maj}), 20.5 (C_{4,min}), 20.4 (C_{4,maj})

HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₃H₁₆Cl₃N₂O₅S₂ [M+H]⁺: 448.9560; mesuré : 448.9554

IR (cm⁻¹) : 3274 (ν N-H), 3095 (ν =C-H_{Ar}), 2956 (ν C-H_{alkyl}), 1447 (δ -CH₂-), 1366 (ν C-N), 1185 (ν C-O), 1088 (ν S=O), 851 (ν C-Cl)

R_f : 0.35 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (5-oxohexahydro-2H-oxazolo[3,2-a]pyridin-8-yl)sulfamate (104)



Synthétisé en suivant le protocole général D₂, avec le 2-(2-méthoxy-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroéthoxy)sulfonyl)amino) pipéridin-1-yl)éthyl acétate (196 mg, 1.07 mmol) pendant 30 minutes. Sans purification supplémentaire, le produit pur est obtenu sous forme d'une huile jaune (**36 mg, 82%**), et d'un mélange *cis* / *trans* 1 / 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.57 (s, 2x1H, **H₂**), 4.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, **NH**), 4.73 – 4.69 (m, 2H, **H₆**), 4.67 (s, 2H, **H₆**), 4.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **NH**), 4.30 – 4.15 (m, 3H, **H₁ + H₈**), 4.05 – 3.82 (m, 5H, **H₁ + H₈**), 3.49 – 3.42 (m, 2x1H, **H₃**), 2.67 – 2.42 (m, 6H, **2xH₄ + H₅**), 2.01 – 1.83 (m, 2H, **H₅**)

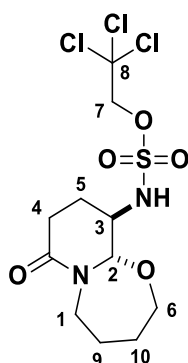
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 167.8 (**C^{IV}=O**), 166.9 (**C^{IV}=O**), 93.3 (**C₇**), 93.2 (**C₇**), 88.4 (**C₂**), 85.9 (**C₂**), 78.5 (**C₆**), 78.2 (**C₆**), 65.1 (**C₈**), 64.9 (**C₈**), 54.7 (**C₃**), 48.8 (**C₃**), 43.2 (**C₁**), 42.5 (**C₁**), 29.9 (**C₄**), 25.9 (**C₄**), 24.4 (**C₅**), 22.0 (**C₅**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₉H₁₄Cl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 366.9683; mesuré : 366.9683

IR (cm⁻¹) : 3109 (ν N-H), 2960 (ν C-H_{alkyl}), 1642, 1624 (ν C=O), 1480, 1461 (δ -CH₂-), 1373 (ν C-N), 1178 (ν C-O), 1097 (ν S=O), 853 (ν C-Cl)

R_f : 0.42 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (7-oxooctahydro-2H-pyrido[2,1-b][1,3]oxazepin-10-yl)sulfamate (105)



Synthétisé en suivant le protocole général D₂, avec le 2-(2-méthoxy-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino) pipéridin-1-yl)éthyl acétate (196 mg, 1.07 mmol) pendant 24 heures. Sans purification supplémentaire, le produit pur est obtenu sous forme d'une huile incolore (**13 mg, 33%**), et d'un mélange *cis* / *trans* 1 / 1.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, **NH**), 8.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **NH**), 4.82 – 4.79 (m, 1H, **H₂**), 4.78 - 4.77 (m, 2x2H, **H₇**), 4.75 – 4.72 (m, 1H, **H₂**), 3.99 – 3.95 (m, 1H, **H₃**), 3.90 - 3.84 (m, 1H, **H₃**), 3.77 – 3.69 (m, 2H, **H₆**), 3.67 – 3.60 (m, 2H, **H₆**), 2.95 – 2.81 (m, 2H, **H₄**), 2.47 – 2.33 (m, 2x2H, **H₁**), 2.13 – 2.01 (m, 2H, **H₄**), 1.86 – 1.77 (m, 2x2H, **H₅**), 1.72 – 1.44 (m, 2x4H, **H₉ + H₁₀**)

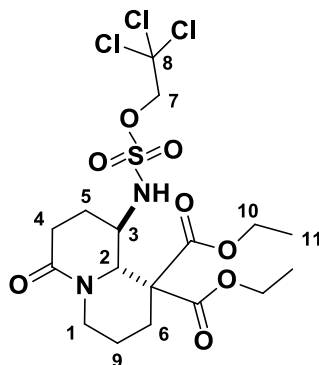
RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ : 168.9 (**C^{IV}=O**), 168.7 (**C^{IV}=O**), 94.5 (**C₈**), 94.4 (**C₈**), 87.9 (**C₂**), 85.3 (**C₂**), 77.8 (**C₇**), 69.5 (**C₇**), 66.4 (**C₆**), 60.2 (**C₆**), 52.6 (**C₃**), 52.1 (**C₃**), 45.7 (**C₁**), 45.0 (**C₁**), 30.6 (**C₁₀**), 29.3 (**C₁₀**), 29.1 (**C₄**), 28.8 (**C₄**), 25.7 (**C₉**), 25.2 (**C₉**), 23.0 (**C₅**), 22.3 (**C₅**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₁H₁₈Cl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 394.9996; mesuré : 394.9995

IR (cm⁻¹) : 3292 (ν N-H), 2951 (ν C-H_{alkyl}), 1628 (ν C=O), 1455 (δ -CH₂-), 1365 (ν C-N), 1242, 1181 (ν C-O), 1047 (ν S=O), 850 (ν C-Cl)

R_f : 0.27 (AcOEt/EP : 6/4)

diéthyl 6-oxo-9-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)hexahydro-1H-quinolizine-1,1(2H,6H)-dicarboxylate (106)



Synthétisé en suivant le protocole général D₁, avec le diéthyl-2-(3-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)propyl)malonate (26 mg, 0.048 mmol) pendant quatre heures à température ambiante. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 6/4) sous forme d'une huile jaune (**20 mg, 77%**), et d'un mélange *cis* / *trans* 1 / 1. Le produit semble se dégrader dans le tube RMN au cours de l'analyse, ne permettant pas d'obtenir un spectre ¹³C.

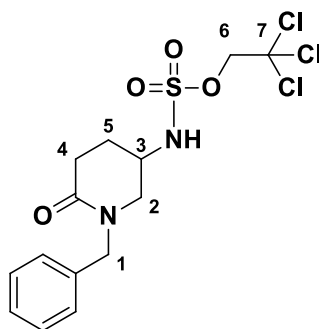
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.73 – 7.70 (m, 1H, **NH**), 7.54 – 7.52 (m, 1H, **NH**), 4.70 – 4.62 (m, 2x2H, **H₇**), 4.31 – 4.02 (m, 2x4H, **H₁₀**), 3.93 – 3.77 (m, 2x1H, **H₂**), 3.65 – 3.55 (m, 1H, **H₁**), 3.36 – 3.31 (m, 1H, **H₃**), 3.02 – 2.76 (m, 1H, **H₃**), 2.66 – 2.33 (m, 2x2H, **H₆**), 2.12 – 1.66 (m, 3H + 4H, **H₁** + **H₄**), 1.57 – 1.31 (m, 4H+2H, **H₅** + **H₉**), 1.30 – 1.24 (m, 2x6H, **H₁₁**), 1.18 – 1.09 (m, 2H, **H₉**)

HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₇H₂₆Cl₃N₂O₈S [M+H]⁺: 523.0469; mesuré : 523.0463

IR (cm⁻¹) : 3270 (ν N-H), 2957 (ν C-H_{alkyl}), 1725 (ν C=O_{ester}), 1634 (ν C=O), 1463 (δ -CH₂-), 1370 (ν C-N), 1282, 1185 (ν C-O), 1020 (ν S=O), 850 (ν C-Cl)

R_f : 0.21 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroéthyl (1-benzyl-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate (107)



A une solution de 2,2,2-trichloroéthyl (1-benzyl-2-méthoxy-6-oxopipéridin-3-yl)sulfamate dans le dichlorométhane (10mL) anhydre sous argon à -78°C, du triéthylsilane (107µL, 0.67 mmol, 3 équ.) et du BF₃Et₂O (55 µL, 0.45 mmol, 2 équ.) sont ajoutés successivement. La solution est agitée deux heures à -78°C et trois heures à température ambiante. Le mélange est ensuite traité avec de l'eau distillée et extrait au dichlorométhane (3 x 10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après purification par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5), le produit pur est obtenu (**60 mg, 65%**) sous forme d'une poudre blanche.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.38 – 7.29 (m, 3H, H_{Ar}), 7.26 – 7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 5.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 4.67 (d, J = 14.5 Hz, 1H, H₁), 4.62 – 4.45 (m, 1H + 2H, H₁ + H₆), 4.00 – 3.88 (m, 1H, H₂), 3.52 (dd, J = 12.6, 4.1 Hz, 1H, H₃), 3.29 – 3.22 (m, 1H, H₂), 2.72 – 2.48 (m, 2H, H₄), 2.19 – 2.07 (m, 1H, H₅), 2.04 – 1.93 (m, 1H, H₅)

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) δ : 168.6 (C^{IV}=O), 136.1 (C^{IV}), 128.8 (2x C_{Ar}), 128.2 (2x C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 93.3 (C₇), 78.0 (C₆), 51.5 (C₃), 50.4 (C₁), 48.7 (C₂), 28.6 (C₄), 27.0 (C₅)

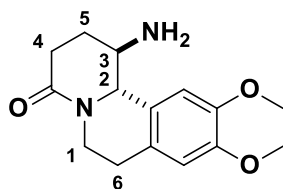
HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₄H₁₈Cl₃N₂O₄S [M+H]⁺: 415.0047, mesuré : 415.0043

IR (cm⁻¹) : 3125 (ν N-H), 3030 (ν =C-H_{Aryl}), 2973 (ν C-H_{alkyl}), 1600 (ν C=O), 1493 (ν C=C_{Aryl}), 1454 (δ -CH₂-), 1349 (ν C-N), 1177 (ν C-O), 1077 (ν S=O), 835 (ν C-Cl)

T_f: 142-143°C

R_f: 0.20 (AcOEt/EP : 5/5)

1-amino-9,10-diméthoxy-2,3,6,7-tétrahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-4(11bH)-one (108)



A une solution de 2,2,2-trichloroéthyl (9,10-diméthoxy-4-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-1-yl)sulfamate (200 mg, 0.41 mmol, 1 éq.) dans un mélange MeOH / AcOH 1 : 1 sous argon, du Zn/Cu (529 mg, 4.10 mmol, 10 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité pendant 72 heures à température ambiante. La solution est ensuite filtrée sur célite®, rincée au méthanol et le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est repris dans du MeOH.HCl (17 mL MeOH + 1.28 mL ClCOCH₃), puis la solution est agitée 24 heures à 40°C. Le solvant est évaporé, le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, et lavée avec une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3 x 20mL), puis la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (dichlorométhane/MeOH/NH₄OH aq. 28% : 95/5/0.5) pour conduire au produit pur désiré (**40 mg, 35%**) sous forme d'une huile orange, et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.18 (s, 1H, H_{Ar}), 6.66 (s, 1H, H_{Ar}), 4.65 – 4.61 (m, 1H, H₂), 4.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H₁), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.26 - 3.21 (m, 1H, H₃), 2.92 - 2.84 (m, 2H, H₆), 2.67 – 2.59 (m, 2H, H₄), 2.45 – 2.39 (m, 1H, H₁), 2.02 - 1.97 (m, 1H, H₅), 1.80 – 1.73 (m, 1H, H₅), 1.61 (s, 4H, NH₂+H₂O du CDCl₃)

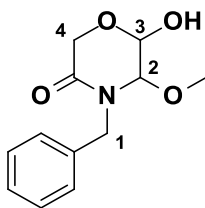
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.8 (C^{IV}=O), 148.1 (C^{IV}-OMe), 147.3 (C^{IV}-OMe), 128.7 (C^{IV}_{Ar}), 127.3 (C^{IV}_{Ar}), 111.6 (C_{Ar}), 109.6 (C_{Ar}), 62.7 (C₂), 56.1 (OMe), 55.9 (OMe), 51.4 (C₃), 41.0 (C₁), 29.5 (C₆), 28.8 (C₅), 28.6 (C₄)

HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₅H₂₁N₂O₃ [M+H]⁺: 277.1546; mesuré : 277.1546

IR (cm⁻¹) : 3413, 1609 (ν N-H), 3097 (ν =C-H_{Ar}), 2934 (ν C-H_{alkyl}), 1668 (ν C=O), 1513 (ν C=C_{Ar}), 1455 (δ -CH₂-), 1356 (ν C-N), 1255, 1117 (ν C-O)

R_f : 0.40 (DCM/MeOH/NH₄OH : 95/5/0.5)

4-benzyl-6-hydroxy-5-méthoxymorpholin-3-one (109)



A une solution de 2,2,2-trichloroéthyl (4-benzyl-3-méthoxy-5-oxomorpholin-2-yl)sulfamate (50 mg, 0.112 mmol, 1 éq.) dans le DMF (1.40 mL), le TDAE (0.11 mL, 0.448 mmol, 4 éq.) est additionné et le mélange est agité à 150°C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le DMF est évaporé sous vide, et résidu résultant est repris dans de l'AcOEt et hydrolysé avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 10 mL), puis la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après purification par chromatographie flash (AcOEt/EP : 7/3), le produit pur est obtenu (**15 mg, 58%**) sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.38 – 7.28 (m, 5H, **H_{Ar}**), 5.33 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, **H₁**), 5.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, **H₃**), 4.45 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, **H₄**), 4.33 (s, 1H, **H₂**), 4.26 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, **H₄**), 4.12 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H₁**), 3.37 (s, 3H, **OMe**), 3.13 (sl, 1H, **OH**)

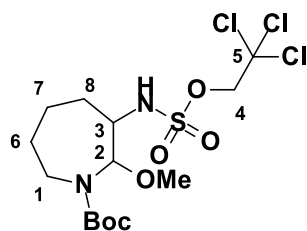
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 166.7 (**C^{IV}=O**), 135.8 (**C^{IV}**), 128.6 (**C_{Ar}**), 128.1 (**C_{Ar}**), 127.6 (**C_{Ar}**), 89.9 (**C₃**), 85.2 (**C₂**), 61.2 (**C₄**), 55.2 (**OCH₃**), 46.7 (**C₁**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₂H₁₆NO₄ [M+H]⁺: 238.1073 mesuré : 238.1072

IR (cm⁻¹) : 3150 (ν -O-H), 3022 (ν =C-H_{Ar}), 2975 (ν C-H_{alkyl}), 1641 (ν C=O), 1499 (ν C=C_{Ar}), 1451 (δ -CH₂-), 1170, 1084 (ν C-O)

R_f : 0.54 (AcOEt/EP : 7/3)

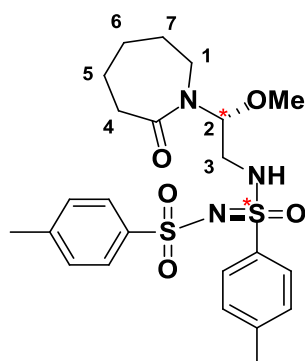
tert-butyl 2-methoxy-3-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)azepane-1-carboxylate (110)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec la tert-butyl 2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepine-1-carboxylate (50 mg, 0.253 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile blanchâtre (**105 mg, 91%**), et d'uniquement le composé *trans*.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.09 (d, $J = 8.1$ Hz, **NH**), 5.35 – 5.20 (m, 1H, **H₂**), 4.70 – 4.61 (m, 2H, **H₄**), 3.58 – 3.51 (m, 4H, **H₃ + H₁**), 3.28 (s, 3H, **OMe**), 2.84 (t, 1H, **H₁**), 1.98 (m, 1H, **H₈**), 1.83 (m, 1H, **H₈**), 1.50-1.63 (m, 4H, **H₆ + H₇**), 1.49 (s, 9H, **H_{Boc}**)

(111)



Synthétisé en suivant le protocole général C, avec de la 1-vinylazepan-2-one (50 mg, 0.36 mmol) et du *N*-(*p*-toluènesulfonyl)-*p*-toluènesulfonimidamide (175 mg, 0.54 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme de paillettes jaunes (**100 mg, 85%**), et d'un mélange 50/50 des deux diastéréoisomères.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 – 7.72 (m, 8H, H_{Ar}), 7.32 – 7.29 (m, 4H, H_{Ar}), 7.24 (sl, 4H, H_{Ar}), 5.94 – 5.82 (m, 2H, $\text{NH} + \text{H}_2$), 5.60 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, NH), 5.51 – 5.47 (m, 1H, H_3), 3.25 – 3.23 (m, 2H, H_2), 3.21 (s, 6H, **2xOMe**), 3.11 – 2.96 (m, 4H, H_1), 2.60 – 2.48 (m, 4H, H_4), 2.42 (s, 6H, **2xCH₃**), 2.40 (s, 6H, **2xCH₃**), 1.76 – 1.64 (m, 8H, $\text{H}_5 + \text{H}_6$), 1.60 – 1.43 (m, 4H, H_7)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 177.6 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 177.5 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 145.0 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 144.9 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 142.8 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 142.8 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 140.5 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 140.4 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 134.9 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 134.8 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 129.9 (**2xC_{Ar}**), 129.8 (**2xC_{Ar}**), 129.2 (**4xC_{Ar}**), 127.8 (**2xC_{Ar}**), 127.7 (**2xC_{Ar}**), 126.8 (**2xC_{Ar}**), 126.7 (**2xC_{Ar}**), 82.3 (C_2), 82.0 (C_2), 56.4 (**OMe**), 56.3 (**OMe**), 43.9 (C_3), 43.8 (C_3), 41.4 (C_1), 41.3 (C_1), 37.7 (C_4), 37.6 (C_4), 29.9 (C_5), 29.8 (C_5), 29.3 (C_6), 29.2 (C_6), 23.4 (**2xCH₃**), 21.6 (**CH₃**), 21.5 (**CH₃**)

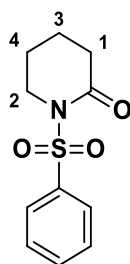
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 494.1777, mesuré : 494.1781

IR (cm^{-1}) : 3170 (ν N-H), 3078 (ν =C- H_{Aryl}), 2974 (ν C- H_{alkyl}), 1670 (ν C=O), 1442 (δ -CH₂-), 1368 (ν C-N), 1122 (ν C-O), 1072 (ν S=O)

T_f : 68-69°C

R_f : 0.27 (AcOEt/EP : 7/3)

1-(phénylsulfonyl)pipéridin-2-one (112)



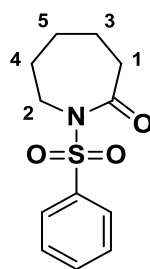
A une solution de δ -valérolactame (7 g, 70.6 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (160 mL) sous argon, une solution de *n*-BuLi 2.5 M dans l'hexane (31 mL, 77.7 mmol, 1.1 éq.) est additionnée goutte à goutte en 30 minutes à -78°C . La solution résultante est agitée 1 h à -78°C , puis du chlorure de benzenesulfonyle (9.9 mL, 77.7 mmol, 1.1 éq.) est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h à -78°C , et 2 h supplémentaires à TA. Ce dernier est ensuite hydrolysé (100 mL eau distillée), extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 60 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (100 mL), séché sur MgSO_4 , filtré et concentré sous vide. Après purification par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt / EP : 4/6), le produit pur désiré est obtenu sous forme d'une poudre blanche (**12.4 g ; 74%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 – 7.92 (m, 2H, H_{Ar}), 7.70 – 7.49 (m, 3H, H_{Ar}), 4.02 – 3.87 (m, 2H, H_2), 2.44 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H_1), 2.03 – 1.71 (m, 4H, H_3 et H_4)

T_f : 80°C

R_f : 0.58 (AcOEt/EP 5 : 5)

1-(phénylsulfonyl)azépan-2-one (113)



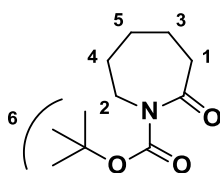
A une solution d'azépan-2-one (2 g, 17.7 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (70 mL) sous argon, une solution de *n*-BuLi 2.5 M dans l'hexane (7.8 mL, 19.4 mmol, 1.1 éq.) est additionnée goutte à goutte en 30 minutes à -78°C. La solution résultante est agitée 1 h à -78°C, puis du chlorure de benzenesulfonyle (2.48 mL, 19.4 mmol, 1.1 éq.) est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h à -78°C, et 2 h supplémentaires à TA. Ce dernier est ensuite hydrolysé (50 mL eau distillée), extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (50 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide. Après purification par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt / EP : 3/7), le produit pur désiré est obtenu sous forme d'une poudre blanche (3.356 g ; 75%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 8.17 – 7.93 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.77 – 7.38 (m, 3H, **H_{Ar}**), 4.21 – 3.90 (m, 3H, **H₂**), 2.52 (d, *J* = 25.0 Hz, 2H, **H₁**), 2.01 – 1.53 (m, 6H, **H₃**, **H₄** et **H₅**).

T_f : 126°C

R_f : 0.39 (AcOEt/EP 3/7)

tert-butyl 2-oxoazépane-1-carboxylate (114)

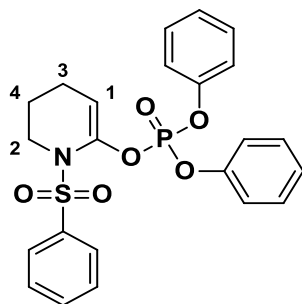


A une solution d'azépan-2-one (6 g, 53 mmol, 1 éq.) dans de l'acétonitrile anhydre (60 mL) sous argon, du DMAP (324 mg, 3 mmol, 0.05 éq.) et du Boc₂O (12.7 g, 58 mmol, 1.1 éq.) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à TA, puis évaporé, repris dans l'AcOEt (60 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (50 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide. Après purification par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt / EP : 3/7), le produit pur désiré est obtenu sous forme d'une huile jaune, qui gèle au frigo à 5°C (**7.076 g ; 63%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.84 – 3.65 (m, 2H, **H₂**), 2.67 - 2.63 (m, 2H, **H₁**), 1.84 – 1.66 (m, 6H, **H₃, H₄ et H₅**), 1.53 (s, 9H, **H₆**)

R_f : 0.57 (AcOEt/EP 3/7)

diphényl (1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-2-yl) phosphate (115)



A une solution de 1-(phénylesulfonyl)pipéridin-2-one (2 g, 8.36 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (40 mL) sous argon, une solution de NaHMDS 1M dans le THF (10.1 mL, 10.1 mmol, 1.1 éq.) est additionnée goutte à goutte à -78°C. La solution résultante est agitée 1 h à -78°C, puis du chlorure de diphénylphosphoryle (2.10 mL, 10.1 mmol, 1.1 éq.) est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à -78°C. Après retour à TA, ce dernier est hydrolysé (30 mL NH₄Cl saturée), extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (30 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide. Après purification par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt / Cyclohexane : 3/7), le produit pur désiré est obtenu sous forme d'une huile incolore (**3.37 g ; 85%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 7.91 – 7.85 (m, 2H, H_{Ar}), 7.57 – 7.49 (m, 1H, H_{Ar}), 7.47 – 7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37 – 7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 7.23 – 7.16 (m, 6H, H_{Ar}), 5.30 – 5.24 (m, 1H, H₁), 3.69 – 3.62 (m, 2H, H₂), 2.10 – 2.01 (m, 2H, H₃), 1.59 – 1.49 (m, 2H, H₄)

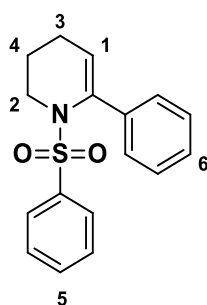
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : Composé trop sensible

R_f : 0.22 (AcOEt /Cyclohexane 8 : 2)

Protocole général E :

A une solution de diphenyl (1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-2-yl) phosphate (985 mg, 2.09 mmol, 1 éq.) dans le THF (15 mL), l'acide boronique correspondant (3.14 mmol, 1.5 éq.), une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 2M (3.14 mL, 6.27 mmol, 3 éq.) et 2 – 3 gouttes d'éthanol sont ajoutés. La solution résultante est dégazée avec un ballon d'argon pendant 20 minutes. Enfin le PdCl₂(PPh₃)₂ (147 mg, 0.21 mmol, 0.1 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité sous reflux pendant 1 à 2 h. Après retour à TA, le milieu réactionnel est filtré sur célite® et rincé avec de l'AcOEt. Le filtrat est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (20 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt/EP) pour conduire au produit pur désiré.

6-phényl-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (116)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide phénylboronique (382 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile jaune (500 mg, 80%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 7.71 – 7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59 – 7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 7.33 – 7.24 (m, 3H, H_{Ar}), 5.49 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, H₁), 3.83 – 3.69 (m, 2H, H₂), 2.09 – 2.02 (m, 2H, H₃), 1.53 – 1.38 (m, 2H, H₄)

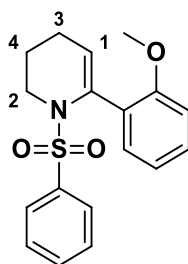
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : 139.8 (N-C^{IV}), 139.6 (S-C^{IV}), 139.4 (N-C^{IV}-C^{IV}), 132.6 (C_{Ar5}), 128.8 (2x C_{Ar}), 127.8 (2x C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar6}), 127.6 (2x C_{Ar}), 126.9 (2x C_{Ar}), 119.9 (C₁), 47.0 (C₂), 22.9 (C₃), 20.4 (C₄)

HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₇H₁₈NO₂S[M+H]⁺: 300.1052; mesuré : 300.1050

IR (cm⁻¹) : 3065 (ν C-H), 1633 (ν C=C_{eth}), 1445 (ν C=C_{Ar}), 1349 (ν C-N), 1161 (ν S=O)

R_f : 0.29 (AcOEt/EP : 5/95)

6-(2-méthoxyphényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (117)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (2-méthoxyphényl)boronique (476 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**320 mg, 35%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.27 – 7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.31 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_1), 3.80 – 3.77 (m, 2H, H_2), 3.56 (s, 3H, **OMe**), 2.18 – 2.14 (m, 2H, H_3), 1.71 – 1.65 (m, 2H, H_4)

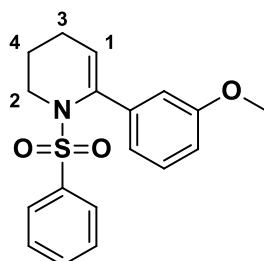
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) : 156.9 (C^{IV} -OMe), 140.8 (N- C^{IV}), 135.8 (S- C^{IV}), 131.8 (N- C^{IV} - C^{IV}), 131.1 (C_{Ar}), 129.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.6 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 120.1 (C_{Ar}), 118.7 (C_1), 110.1 (C_{Ar}), 55.1 (**OMe**), 46.3 (C_2), 22.9 (C_3), 22.0 (C_4)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 330.1158; mesuré : 330.1160

IR (cm^{-1}) : 3070 (v C-H), 1645 (v $\text{C}=\text{C}_{\text{eth}}$), 1441 (v $\text{C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1248 (v C- O_{Aryl}), 1160 (v S=O)

R_f : 0.22 (AcOEt/EP : 2/8)

6-(3-méthoxyphényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (118)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (3-méthoxyphényl)boronique (476 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une poudre jaune (**400 mg, 44%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.44 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.19 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, **H_{Ar}**), 6.88 (s, 1H, **H_{Ar}**), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 5.51 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, **H₁**), 3.57 – 3.78 (m, 5H, **OMe + H₂**), 2.09 – 2.05 (m, 2H, **H₃**), 1.52 – 1.46 (m, 2H, **H₄**)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : 159.1 (**C^{IV}-OMe**), 141.1 (**N-C^{IV}**), 139.8 (**S-C^{IV}**), 139.2 (**N-C^{IV}-C^{IV}**), 132.6 (**C_{Ar}**), 128.8 (**2x C_{Ar}**), 128.7 (**2x C_{Ar}**), 127.6 (**2x C_{Ar}**), 119.9 (**C₁**), 113.4 (**C_{Ar}**), 112.5 (**C_{Ar}**), 55.2 (**OMe**), 47.1 (**C₂**), 22.8 (**C₃**), 20.5 (**C₄**)

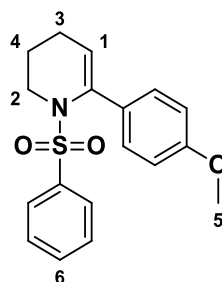
HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₈H₂₀NO₃S [**M+H**]⁺: 330.1581; mesuré : 330.1160

IR (cm⁻¹) : 3072 (ν C-H), 1646 (ν C=C_{eth}), 1438 (ν C=C_{Aryl}), 1235 (ν C-O_{Aryl}), 1157 (ν S=O)

T_f : 64°C

R_f : 0.23 (AcOEt/EP : 2/8)

6-(4-méthoxyphényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (119)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (4-méthoxyphényl)boronique (477 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une poudre jaune (**500 mg, 80%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.67 – 7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 7.44 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, H_{Ar}), 7.31 – 7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 6.82 – 6.80 (m, 2H, H_{Ar}), 5.40 (t, 1H, $J = 3.9$ Hz, H_1), 3.81 (s, 3H, H_5), 3.77 – 3.74 (m, 2H, H_2), 2.06 – 2.01 (m, 2H, H_3), 1.49 – 1.42 (m, 2H, H_4)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) : 159.2 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-OMe}$), 139.9 (N-C^{IV}), 139.0 (S-C^{IV}), 132.5(C_{Ar6}), 132.1 ($\text{N-C}^{\text{IV}}\text{-C}^{\text{IV}}$), 128.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 118.4 (C_1), 113.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 55.2 (O-C_5), 47.1 (C_2), 22.8(C_3), 20.5 (C_4)

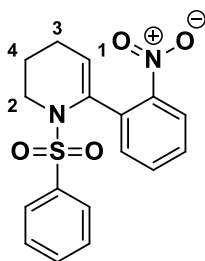
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 330.1158; mesuré : 330.1161

IR (cm^{-1}) : 3066 (ν C-H), 1606 (ν C=C $_{\text{eth}}$), 1448 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1335 (ν C-N), 1243 (ν C-O $_{\text{Aryl}}$), 1162 (ν S=O)

T_f : 119°C

R_f : 0.19 (AcOEt/EP : 1/9)

6-(2-nitrophényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (120)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (2-nitrophényl)boronique (523 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile orange (**220 mg, 31%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.61 – 7.55 (m, 3H, H_{ar}), 7.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.44 – 7.39 (m, 3H, H_{ar}), 5.56 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H, H_3), 3.78 – 3.63 (m, 2H, H_6), 2.19 – 2.15 (m, 2H, H_4), 1.58 – 1.51 (m, 2H, H_5)

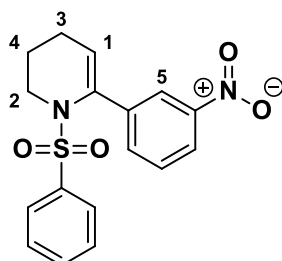
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) : 147.9 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-NO}_2$), 139.4 (N-C^{IV}), 135.0 (S-C^{IV}), 134.2 (C_{Ar}), 132.8 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 131.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.6 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 124.0 ($\text{N-C}^{\text{IV}}\text{-C}^{\text{IV}}$), 122.0 (C_3), 46.7 (C_6), 23.1 (C_4), 20.5 (C_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345.0903, mesuré : 345.0901

IR (cm^{-1}) : 3058 (v C-H), 1598 (v $\text{C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1501 (v $\text{N}=\text{O}$), 1362 (v C-N), 1168 (v $\text{S}=\text{O}$)

R_f : 0.25 (AcOEt/EP : 2/8)

6-(3-nitrophényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (121)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (3-nitrophényl)boronique (524 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**432 mg, 60%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.52 – 8.49 (m, 1H, H_{Ar}), 8.34 – 8.27 (m, 1H, H_{Ar}), 8.19 – 8.11 (m, 1H, H_{Ar}), 8.00 – 7.95 (m, 1H, H_{Ar}), 7.71 – 7.65 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53 – 7.47 (m, 3H, H_{Ar}), 5.64 (t, 1H, $J = 3.9$ Hz, H_1), 3.78 – 3.72 (m, 2H, H_2), 2.16 – 2.07 (m, 2H, H_3), 1.51 – 1.43 (m, 2H, H_4).

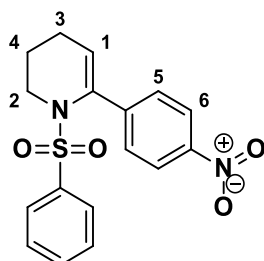
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 150.4 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-NO}_2$), 137.1 (N-C^{IV}), 133.0 (S-C^{IV}), 130.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.1 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 123.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 122.4 ($\text{N-C}^{\text{IV}}\text{-C}^{\text{IV}}$), 122.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 121.5 (C_{Ar5}), 115.8 (C_1), 46.3 (C_2), 22.9 (C_3), 19.9 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345.0903, mesuré : 345.0902

IR (cm^{-1}) : 3062 (ν C-H), 1595 (ν C=C_{Aryl}), 1506 (ν N=O), 1359 (ν C-N), 1164 (ν S=O)

R_f : 0.23 (AcOEt/EP : 2/8)

6-(4-nitrophényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (122)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (4-nitrophényl)boronique (524 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une poudre jaune (468 mg, 65%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}5}$), 7.68 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}6}$), 7.63 – 7.57 (m, 3H, H_{Ar}), 7.51 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_{Ar}), 5.68 (t, 1H, $J = 3.9$ Hz, H_1), 3.74– 3.71 (m, 2H, H_2), 2.11 – 2.07 (m, 2H, H_3), 1.42 – 1.35 (m, 2H, H_4).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 146.3 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-NO}_2$), 138.8 (N-C^{IV}), 137.6 (S-C^{IV}), 133.1 (C_{Ar}), 129.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 123.4 ($\text{N-C}^{\text{IV}}\text{-C}^{\text{IV}}$), 123.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 115.6 (C_1), 46.7 (C_2), 23.0 (C_3), 19.6 (C_4).

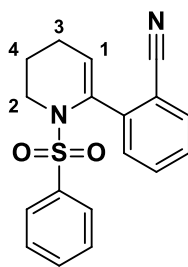
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345.0903, mesuré : 345.0902

IR (cm^{-1}) : 3079 (ν C-H), 1594 (ν C=C_{Ar}), 1508 (ν N=O), 1336 (ν C-N), 1165 (ν S=O)

T_f : 93°C

R_f : 0.32 (AcOEt/EP : 2/8)

2-(1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-2-yl)benzonitrile (123)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (2-cyanophényl)boronique (462 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**271 mg, 40%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 – 7.55 (m, 6H, H_{Ar}), 7.48 (t, 2H, $J = 8\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.37 – 7.33 (m, 1H, H_{Ar}), 5.63 (t, 2H, $J = 3.6\text{ Hz}$, H_1), 3.79 – 3.76 (m, 2H, H_2), 2.16 – 2.11 (m, 2H, H_3), 1.45 – 1.39 (m, 2H, H_4).

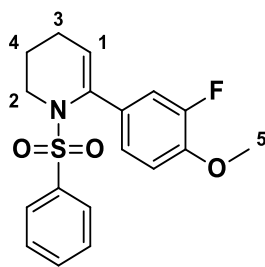
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 149.8 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 143.8 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 143.5 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 139.0 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{CN}$), 132.9 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.7 (C_{Ar}), 127.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 123.4 (C_1), 87.8 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 46.4 (C_2), 22.8 (C_3), 20.0 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 325.1004; mesuré: 325.1005

IR (cm^{-1}) : 3281 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 3064 ($\nu\text{ C-H}$), 1692 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{eth}}$), 1588 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1421 ($\delta\text{ -CH}_2\text{-}$), 1328 ($\nu\text{ C-N}$), 1159 ($\nu\text{ S=O}$)

R_f: 0.34 (AcOEt/EP : 2/8)

6-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (124)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (3-fluoro-4-méthoxyphényl) boronique (534 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**343 mg, 47%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.77 – 7.66 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.63 – 7.44 (m, 3H, **H_{Ar}**), 7.20 – 7.12 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.08 (dd, *J* = 12.3, 2.1 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 6.90 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 5.46 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, **H₁**), 3.91 (s, 3H, **H₅**), 3.78 – 3.72 (m, 2H, **H₂**), 2.16 – 2.01 (m, 2H, **H₃**), 1.54 – 1.40 (m, 2H, **H₄**).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 152.9 (**C^{IV}-F**), 147.1 (MeO-**C^{IV}**), 139.6 (N-**C^{IV}**), 138.1 (O₂S-**C^{IV}**), 132.7 (**C_{Ar}**), 128.8 (**2x C_{Ar}**), 127.5 (**2x C_{Ar}**), 123.2 (N-**C^{IV}-C^{IV}**), 122.7-122.7 (d, **C_{Ar}**), 119.3 (**C₁**), 114.8 (d, **C_{Ar}**), 112.6 (d, **C_{Ar}**), 56.2 (**C₅**), 46.9 (**C₂**), 22.7 (**C₃**), 20.3 (**C₄**).

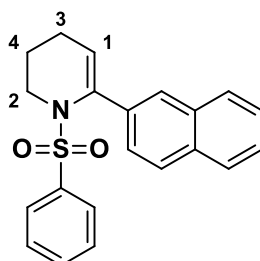
¹⁹F RMN (235 MHz, CDCl₃) δ : -136.2.

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₈H₁₉FNO₃S [M+H]⁺: 348.1064; mesuré : 348.1065

IR (cm⁻¹) : 1614 (ν C=C_{Ar}), 1444, 1424 (δ -CH₂-), 1343 (ν C-N), 1268 (ν C-O_{Ar}), 1221 (ν C-F), 1154 (ν S=O)

R_f : 0.33 (AcOEt/EP : 2/8)

6-(naphthalen-2-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (125)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (2-naphtyl)boronique (539 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile orange (**220 mg, 30%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.81 – 7.73 (m, 4H, H_{Ar}), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.53 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.47 – 7.40 (m, 4H, H_{Ar}), 5.62 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_3), 3.83 – 3.80 (m, 2H, H_6), 2.14 – 2.10 (m, 2H, H_4), 1.52 – 1.49 (m, 2H, H_5)

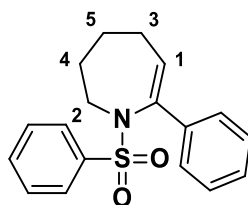
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) : 139.9 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 137.2 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 133.1 (C^{IV}), 132.6 (C^{IV}), 128.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.2 (C_{Ar}), 125.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 125.8 (C_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 125.3 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 120.4 (C_1), 100.0 (C_{Ar}), 47.1 (C_2), 23.0 (C_3), 20.6 (C_4)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 350.1209; mesuré : 350.1208

IR (cm^{-1}) : 3074 (ν C-H), 1615 (ν C=C $_{\text{eth}}$), 1447 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1330 (ν C-N), 1154 (ν S=O)

R_f : 0.18 (AcOEt/EP : 1/9)

7-phényl-1-(phénylsulfonyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-azépine (126)



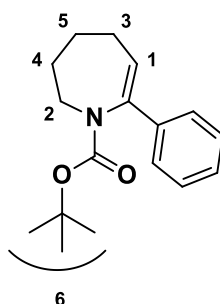
A une solution de 1-(phénylsulfonyl)azépan-2-one (500 mg, 1.97 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (10 mL) sous argon, une solution de NaHMDS 1M dans le THF (2.2 mL, 2.17 mmol, 1.1 éq.) est additionnée goutte à goutte à -78°C. La solution résultante est agitée 1 h à -78°C, puis du chlorure de diphénylphosphoryle (0.45 mL, 2.17 mmol, 1.1 éq.) est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à -78°C. Après retour à TA, ce dernier est hydrolysé (15 mL NH₄Cl saturée), extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 10 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (15 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide.

Le produit brut est repris dans le THF (20 mL), puis l'acide phénylboronique (361mg, 2.96 mmol, 1.5 éq.), une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 2M (2.96 mL, 5.92 mmol, 3 éq.) et 2 – 3 gouttes d'éthanol sont ajoutés. La solution résultante est dégazée avec un ballon d'argon pendant 20 minutes. Enfin le PdCl₂(PPh₃)₂ (139 mg, 0.20 mmol, 0.1 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité sous reflux pendant 1h30. Après retour à TA, le milieu réactionnel est filtré sur célite® et rincé avec de l'AcOEt. Le filtrat est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (20 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt/EP : 1/9) pour conduire au produit pur désiré sous forme d'une poudre jaune (**158mg, 26%** sur deux étapes).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.69 – 7.55 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.53 – 7.42 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.39 – 7.29 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.25 – 7.13 (m, 5H, **H_{Ar}**), 6.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, **H₁**), 3.79 - 3.60 (m, 2H, **H₂**), 2.14 - 2.05 (m, 2H, **H₃**), 1.89 - 1.82 (m, 2H **H₄**), 1.50 – 1.35 (m, 2H, **H₅**)

R_f : 0.44 (AcOEt/EP : 1/9)

tert-butyl 7-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-azépine-1-carboxylate (127)



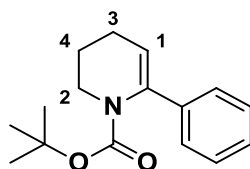
A une solution de tert-butyl 2-oxoazépane-1-carboxylate (500 mg, 2.34 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (10 mL) sous argon, une solution de NaHMDS 1M dans le THF (2.6 mL, 2.58 mmol, 1.1 éq.) est additionnée goutte à goutte à -78°C. La solution résultante est agitée 1 h à -78°C, puis du chlorure de diphenylphosphoryle (0.54 mL, 2.58 mmol, 1.1 éq.) est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à -78°C. Après retour à TA, ce dernier est hydrolysé (15 mL NH₄Cl saturée), extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 10 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (15 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide.

Le produit brut est repris dans le THF (20 mL), puis l'acide phénylboronique (429 mg, 3.52 mmol, 1.5 éq.), une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 2M (3.52 mL, 7.03 mmol, 3 éq.) et 2 – 3 gouttes d'éthanol sont ajoutés. La solution résultante est dégazée avec un ballon d'argon pendant 20 minutes. Enfin le PdCl₂(PPh₃)₂ (164 mg, 0.23 mmol, 0.1 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité sous reflux pendant 1h30. Après retour à TA, le milieu réactionnel est filtré sur célite® et rincé avec de l'AcOEt. Le filtrat est extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (20 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt/EP : 1/9) pour conduire au produit pur désiré sous forme d'une poudre jaune (**336 mg, 53%** sur deux étapes).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.46 – 7.29 (m, 5H, **H_{Ar}**), 5.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, **H₁**), 2.35 - 2.28 (m, 2H, **H₂**), 1.90 - 1.83 (m, 2H, **H₃**), 1.67 – 1.46 (m, 6H, **H₄** et **H₅**), 1.11 (s, 9H, **H₆**)

R_f : 0.44 (AcOEt/EP : 1/9)

tert-butyl 6-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (128)

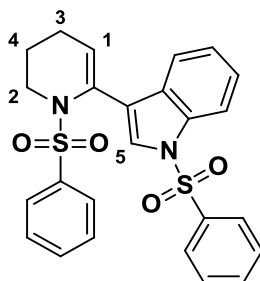


Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide phénylboronique (477 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/95) sous forme d'une poudre jaune (**336 mg, 53%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.42–7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 6.06–5.97 (m, 1H, H_1), 5.90–5.78 (m, H_2), 5.65–5.40 (m, H_2), 4.20–4.00 (m, 1H, H_3), 2.95 – 2.90 (m, 1H, H_3), 2.38–2.25 (m, 1H, H_4), 2.10–1.98 (m, 1H, H_4), 1.45 (s, 9H, H_{Boc})

R_f : 0.22 (AcOEt/EP : 5/95)

1-(phénylsulfonyl)-3-(1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-2-yl)indoline (129)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (1-(phénylsulfonyl)-3-indolyl)boronique (663 mg, 2.20 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une gomme blanche (**210 mg, 30%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.93 – 7.87 (m, 3H, H_{Ar}), 7.61 (s, 1H, H_5), 7.50 – 7.37 (m, 7H, H_{Ar}), 7.26 – 7.20 (m, 3H, H_{Ar}), 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.60 – 5.57 (m, 1H, H_3), 3.85 – 3.81 (m, 2H, H_6), 2.13 – 2.08 (m, 2H, H_4), 1.59 – 1.53 (m, 2H, H_5)

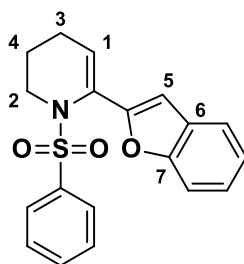
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) : 139.4 (N-C^{IV}), 138.4 (C^{IV}), 134.7 (C^{IV}), 133.7 (C_{Ar}), 132.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 131.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.8 (S-C^{IV}), 129.3 (S-C^{IV}), 128.6 (C_{Ar}), 127.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 124.6 (C_5), 124.4 (C_{Ar}), 124.4 (C_{Ar}), 122.1 (C_{Ar}), 120.6 ($\text{N-C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 119.8 (C_1), 113.5 (C_{Ar}), 46.7 (C_2), 22.8 (C_3), 20.8 (C_4)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 479.1093; mesuré : 479.1092

IR (cm^{-1}) : 3120 (v C-H), 1615 (v C=C_{eth}), 1441 (v C=C_{Ar}), 1335 (v C-N), 1150 (v S=O)

R_f : 0.29 (AcOEt/EP : 3/7)

6-(benzofuran-2-yl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (130)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (benzofuran-2-yl)boronique (172 mg, 1.59 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile jaune (**80 mg, 22%**).

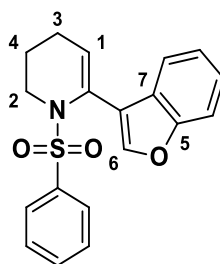
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 – 7.61 (m, 3H, H_{Ar}), 7.52 – 7.44 (m, 3H, H_{Ar}), 7.41 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, H_{Ar}), 7.28 – 7.20 (m, 1H, H_{Ar}), 7.15 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 5.58 (t, 1H, $J = 3.6$ Hz, H_1), 3.85– 3.82 (m, 2H, H_2), 2.14 – 2.02 (m, 2H, H_3), 1.61 – 1.55 (m, 2H, H_4)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.8 (C^{IV}_7), 143.1 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 138.2 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 131.5 (C_{Ar}), 130.8 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 128.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.1 (C^{IV}_6), 124.3 ($\text{C}_{\text{Ar}5}$), 121.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 120.0 (C_{Ar}), 119.7 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 119.1 (C_{Ar}), 110.3 (C_1), 45.2 (C_2), 23.9 (C_3), 21.1 (C_4)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340.1001; mesuré : 340.1002

R_f : 0.25 (AcOEt/EP : 1/9)

6-(benzofuran-3-yl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (131)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (benzofuran-3-yl)boronique (509 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8 à 3/7) sous forme d'une huile jaune (**335 mg, 47%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 – 7.60 (m, 3H, H_{Ar}), 7.56 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{Ar}), 7.48 – 7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_{Ar}), 7.27 – 7.23 (m, 1H, H_{Ar}), 7.18 (t, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 5.64 (t, 1H, $J = 3.6$ Hz, H_1), 3.88–3.81 (m, 2H, H_2), 2.15 – 2.07 (m, 2H, H_3), 1.61 – 1.55 (m, 2H, H_4).

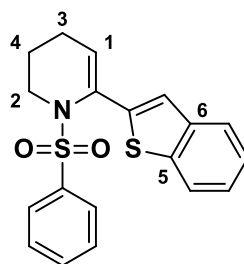
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 154.9 (C^{IV}_5), 142.5 ($\text{C}_{\text{Ar}6}$), 139.5 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 132.5 (C_{Ar}), 130.2 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 128.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.8 (C^{IV}_7), 124.2 (C_{Ar}), 122.7 (C_{Ar}), 120.7 (C_{Ar}), 120.5 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 119.4 (C_{Ar}), 111.4 (C_1), 46.8 (C_2), 22.7 (C_3), 20.7 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340.1001; mesuré : 340.1001

IR (cm^{-1}) : 1446 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1347 ($\nu \text{ C}-\text{N}$), 1169 ($\nu \text{ S}=\text{O}$)

R_f : 0.54 (AcOEt/EP : 2/8)

6-(benzo[b]thiophen-2-yl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (132)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (benzo[b]thiophen-2-yl)boronique (560 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune pâle (**344 mg, 46%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 – 7.67 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51 – 7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37 – 7.27 (m, 3H, H_{Ar}), 7.26 – 7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24 – 7.22 (m, 1H, H_{Ar}), 5.57 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H, H_1), 3.94 – 3.89 (m, 2H, H_2), 2.23 – 2.19 (m, 2H, H_3), 1.76 – 1.66 (m, 2H, H_4)

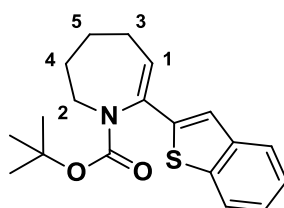
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 142.3 (C^{IV}_5), 139.7 (C^{IV}_6), 139.5 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 139.2 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 133.7 ($\text{O}_2\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 132.8 (C_{Ar}), 128.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 124.3 (C_{Ar}), 124.2 (C_{Ar}), 123.7 (C_{Ar}), 122.2 (C_{Ar}), 122.1 (C_{Ar}), 121.6 (C_1), 47.0 (C_2), 22.7 (C_3), 20.3 (C_4)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$: 373.1038; mesuré : 373.1038

IR (cm^{-1}) : 1593, 1533 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1444 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1347 ($\nu \text{ C}-\text{N}$), 1160 ($\nu \text{ S}=\text{O}$)

R_f : 0.30 (AcOEt/EP : 2/8)

tert-butyl 7-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepine-1-carboxylate (133)

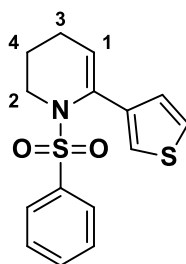


Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (benzo[b]thiophen-2-yl)boronique (560 mg, 3.14 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile jaune (**210 mg, 29%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 – 7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53 – 7.42 (m, 1H, H_{Ar}), 7.39 – 7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20 – 7.16 (m, 1H, H_{Ar}), 6.22 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H, H_1), 3.80 – 3.74 (m, 2H, H_2), 2.17 – 2.08 (m, 2H, H_3), 1.87 – 1.79 (m, 2H, H_4), 1.63 – 1.59 (m, 2H, H_5), 1.48 (s, 9H, H_{Boc})

R_f : 0.18 (AcOEt/EP : 1/9)

1-(phénylsulfonyl)-6-(thiophén-3-yl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (134)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (thiophén-3-yl)boronique (62 mg, 0.48 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile jaune (**69 mg, 71%**).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.74 – 7.61 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.57 – 7.40 (m, 3H, **H_{Ar}**), 7.39 – 7.30 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.16 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.08 (dd, *J* = 4.6, 1.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 5.53 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, **H₁**), 3.81 – 3.66 (m, 2H, **H₂**), 2.02 (m, 2H, **H₃**), 1.53 – 1.41 (m, 2H, **H₄**).

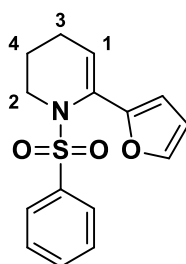
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 132.5 (N-C^{IV}), 129.8 (S-C^{IV}), 128.7 (2x**C_{Ar}**), 127.5 (2x**C_{Ar}**), 127.2(**C_{Ar}**), 125.5 (**C_{Ar}**), 124.3 (**C_{Ar}**), 121.6 (**C_{Ar}**), 120.1 (N-C^{IV}-C^{IV}), 118.7 (**C₁**), 46.9 (**C₂**), 22.6 (**C₃**), 20.4 (**C₄**).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₅H₁₆NO₂S₂ [M+H]⁺: 306.0616; mesuré : 306.0617

IR (cm⁻¹) : 1589 (ν C=C_{Ar}yl), 1444 (δ -CH₂-), 1338 (ν C-N), 1156 (ν S=O)

R_f : 0.26 (AcOEt/EP : 1/9)

6-(furan-2-yl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (135)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (furan-2-yl)boronique(90 mg, 0.80 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile blanchâtre (**14 mg, 9%**).

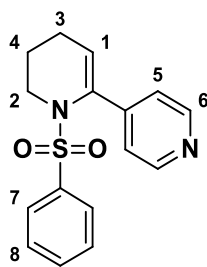
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : 7.84 – 7.74 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.73 – 7.30 (m, 5H, **H_{Ar}**), 6.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 5.04 – 4.91 (m, 1H, **H₁**), 3.52 – 3.30 (m, 2H, **H₂**), 1.96 – 1.87 (m, 2H, **H₃**), 1.70 – 1.60 (m, 2H, **H₄**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₈H₂₀NO₃S [M+H]⁺: 290.0772; mesuré : 290.0771

IR (cm⁻¹) : 3070 (ν C-H), 1614 (ν C=C_{eth}), 1450 (ν C=C_{Ar}yl), 1338 (ν C-N), 1237 (ν C-O_{Ar}yl), 1169 (ν S=O)

R_f : 0.33 (AcOEt/EP : 1/9)

1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydro-2,4'-bipyridine (136)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (pyridin-4-yl)boronique (59 mg, 0.48 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (DCM/MeOH : 95/5) sous forme d'une huile orange (**65 mg, 68%**).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.61 – 8.53 (m, 2H, H_{Ar}), 7.77 – 7.65 (m, 3H, H_{Ar}), 7.50 – 7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 – 7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 5.71 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_1), 3.77 – 3.70 (m, 2H, H_2), 2.15 – 2.07 (m, 2H, H_3), 1.50 – 1.41 (m, 2H, H_4).

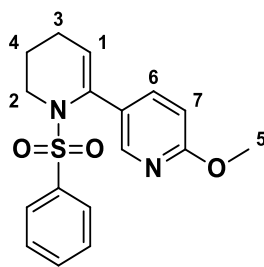
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 148.3 ($2\times\text{C}_6$), 146.4 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 143.6 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 137.4 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 132.7 (C_{Ar}), 128.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 118.4 (C_1), 46.9 (C_2), 22.4 (C_3), 20.2 (C_4)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301.1005; mesuré : 301.1005

IR (cm^{-1}) : 1595 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1442 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1341 ($\nu \text{ C-N}$), 1115 ($\nu \text{ S=O}$)

R_f : 0.35 (DCM/MeOH : 95/5)

6'-méthoxy-1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydro-2,3'-bipyridine (137)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (6-méthoxypyridin-3-yl)boronique (74 mg, 0.48 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**50 mg, 47%**).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 8.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, **H_{Ar6}**), 7.69 – 7.43 (m, 6H, **H_{Ar}**), 6.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **H_{Ar7}**), 5.42 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, **H₁**), 3.95 (s, 3H, **H₅**), 3.81 – 3.71 (m, 2H, **H₂**), 2.09 – 1.99 (m, 2H, **H₃**), 1.45 – 1.35 (m, 2H, **H₄**).

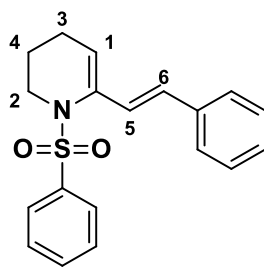
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 163.7 (**C^{IV}-OMe**), 146.2 (**N-C^{IV}**), 144.3 (**S-C^{IV}**), 138.1 (**C_{Ar}**), 132.8 (**C_{Ar}**), 128.9 (**2xC_{Ar}**), 128.5 (**N-C^{IV}-C^{IV}**), 127.5 (**2xC_{Ar}**), 126.6 (**C_{Ar}**), 119.4 (**C_{Ar}**), 109.7 (**C₁**), 53.5 (**C₅**), 47.0 (**C₂**), 22.8 (**C₃**), 20.1 (**C₄**).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₇H₁₉N₂O₃S [**M+H**]⁺: 331.1110; mesuré : 331.1109

IR (cm⁻¹) : 3346 (ν =C-H_{Ar}yl), 2947 (ν C-H_{alk}yl), 1604 (ν C=C_{Ar}yl), 1487, 1444 (δ -CH₂-), 1251 (ν C-O), 1343 (ν C-N), 1161 (ν S=O)

R_f : 0.24 (AcOEt/EP : 2/8)

(E)-1-(phénylsulfonyl)-6-styryl-1,2,3,4-tétrahydropyridine (138)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (trans-phénylvinyl)boronique (280 mg, 1.83 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile orange (**80 mg, 20%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.58 – 7.54 (m, 1H, H_{Ar}), 7.49 – 7.42 (m, 4H, H_{Ar}), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.25 – 7.21 (m, 1H, H_{Ar}), 6.88 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H_5), 6.69 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H_6), 5.61 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, H_1), 3.70 – 3.67 (m, 2H, H_2), 2.01 – 1.97 (m, 2H, H_3), 1.37 – 1.31 (m, 2H, H_4)

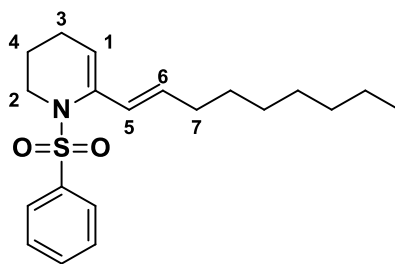
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) : 139.8 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 137.5 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 137.1 (C^{IV}), 132.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.6 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 128.2 (C_6), 127.9 (C_5), 127.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 116.0 (C_3), 46.7 (C_2), 23.0 (C_3), 20.3 (C_4)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326.1209; mesuré : 326.1210

IR (cm^{-1}) : 3078 (ν C-H), 1618, 1606 (ν C=C_{eth}), 1454 (ν C=C_{Aryl}), 1362 (ν C-N), 1152 (ν S=O)

R_f : 0.26 (AcOEt/EP : 2/8)

(E)-6-(non-1-èn-1-yl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (139)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (trans-1-nonèn-1-yl)boronique (1.06 g, 6.27 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile jaune (**800 mg, 55%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.59 – 7.48 (m, 3H, **H_{Ar}**), 6.15 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, **H₇**), 5.88 – 5.80 (m, 1H, **H₆**), 5.37 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, **H₁**), 3.67 – 3.64 (m, 2H, **H₂**), 2.16 – 2.11 (m, 2H, **H₇**), 1.96 – 1.91 (m, 2H, **H₃**), 1.48 – 1.41 (m, 2H, **CH₂**), 1.37 – 1.26 (m, 10H, 4x**CH₂**, **H₄**), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, **CH₃**)

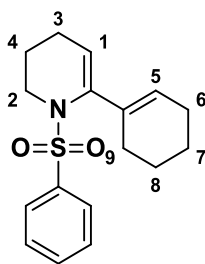
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : 140.0 (N-**C^{IV}**), 137.6 (S-**C^{IV}**), 132.4 (**C_{Ar}**), 130.9 (**C₆**), 128.9 (**C₅**), 128.8 (2x**C_{Ar}**), 127.4 (2x**C_{Ar}**), 114.3 (**C₃**), 46.7 (**C₂**), 32.4 (**C₇**), 31.9 (**CH₂**), 29.3 (2x**CH₂**), 29.2 (**CH₂**), 22.8 (**C₃**), 22.7 (**CH₂**), 20.4 (**C₄**), 14.1 (**CH₃**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₂₀H₃₀NO₂S [M+H]⁺: 348.1265; mesuré : 348.1264

IR (cm⁻¹) : 3018 (ν C-H), 1622, 1608 (ν C=C_{eth}), 1487, 1444 (δ -CH₂-), 1451 (ν C=C_{Aryl}), 1359 (ν C-N), 1160 (ν S=O)

R_f : 0.20 (AcOEt/EP : 1/9)

6-(cyclohex-1-èn-1-yl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (140)



Synthétisé en suivant le protocole général E, avec de l'acide (1-cyclohexènyl)boronique (277 mg, 6.27 mmol, 1.5 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile incolore (**120 mg, 27%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.49 – 7.38 (m, 3H, H_{Ar}), 5.64 – 5.63 (m, 1H, H_5), 5.23 – 5.20 (m, 1H, H_1), 3.54 – 3.51 (m, 2H, H_2), 2.16 – 2.13 (m, 2H, H_9), 2.02 – 1.98 (m, 2H, H_6), 1.84 – 1.76 (m, 2H, H_3), 1.60 – 1.50 (m, 4H, H_7 , H_8), 1.24 – 1.18 (m, 2H, H_4)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) : 141.8 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 140.1 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 138.3 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 132.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.5 (C_{Ar}), 124.7 (C_5), 115.8 (C_1), 46.8 (C_2), 31.9 (C_9), 25.5 (C_6), 22.6 (C_7), 22.4 (C_8), 22.3 (C_3), 20.3 (C_4)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 304.1365; mesuré : 304.1364

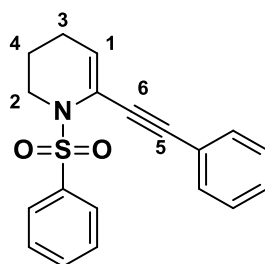
IR (cm^{-1}) : 3115 (ν C-H), 1620, 1605 (ν C=C_{eth}), 1446 (ν C=C_{Aryl}), 1320 (ν C-N), 1127 (ν S=O)

R_f : 0.26 (AcOEt/EP : 1/9)

Protocole général F :

A une solution de diphenyl (1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-2-yl) phosphate (985 mg, 2.09 mmol, 1 éq.) dans le CHCl_3 (12 mL), l'alcyne vrai correspondant (2.09 mmol, 1 éq.), du CuI (40 mg, 0.209 mmol, 0.1 éq.) et du $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70 mg, 0.105 mmol, 0.05 éq.) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à 50°C pendant 2 h. Après retour à TA, le milieu réactionnel est hydrolysé (20 mL eau distillée), extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (20 mL), séché sur MgSO_4 , filtré et concentré sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt/EP) pour conduire au produit pur désiré.

6-(phényléthynyl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (141)



Synthétisé en suivant le protocole général F, avec du phénylacétylène (0.23 mL, 2.09 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile orange (**427 mg, 63%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 – 7.89 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59 – 7.45 (m, 3H, H_{Ar}), 7.41 – 7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 – 7.27 (m, 3H, H_{Ar}), 5.74 (t, $J = 4.1$ Hz, H_1), 3.82 – 3.72 (m, 2H, H_2), 2.21 – 2.08 (m, 2H, H_3), 1.79 – 1.66 (m, 2H, H_4).

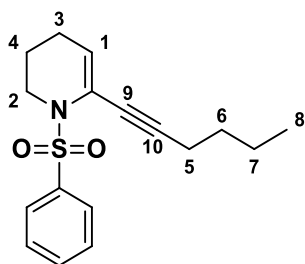
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 140.4 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 132.5 (C_{Ar}), 131.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 123.4 (C_1), 122.7 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 120.9 ($\text{C}_5-\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 89.9 (C^{IV}_5), 85.2 (C^{IV}_6), 46.1 (C_2), 23.3 (C_3), 21.3 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 324.1052; mesuré : 324.1052

IR (cm^{-1}) : 3145 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2987 ($\nu\text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1589 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1441 ($\delta\text{ -CH}_2\text{-}$), 1320 ($\nu\text{ C}-\text{N}$), 1152 ($\nu\text{ S}=\text{O}$)

R_f : 0.29 (AcOEt/EP : 1/9)

6-(hex-1-yn-1-yl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (142)



Synthétisé en suivant le protocole général F, avec de l'hex-1-yne (0.24 mL, 2.09 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/95) sous forme d'une huile orange (**203 mg, 32%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 – 7.84 (m, 2H, H_{Ar}), 7.56 – 7.46 (m, 3H, H_{Ar}), 5.54 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H, H_1), 3.73 – 3.67 (m, 2H, H_2), 2.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H_5), 2.09 – 2.05 (m, 2H, H_3), 1.71 – 1.65 (m, 2H, H_4), 1.47 – 1.36 (m, 4H, H_6 et H_7), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_8).

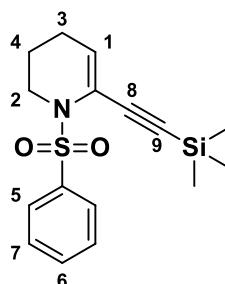
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 140.7 (N-C^{IV}), 132.4 (C_{Ar}), 128.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 122.0 (C_1), 121.0 (S-C^{IV}), 91.4 ($\text{C}^{\text{IV}}_{10}$), 76.3 (C^{IV}_9), 46.0 (C_2), 30.3 (C_6), 23.1 (C_3), 22.0 (C_4), 21.4 (C_7), 19.0 (C_5), 13.6 (C_8).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 304.1365; mesuré : 304.1366

IR (cm^{-1}) : 3254 ($\nu=\text{C-H}_{\text{Aryl}}$), 2953, 2928 ($\nu\text{ C-H}_{\text{alkyl}}$), 1584 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1446 ($\delta\text{-CH}_2\text{-}$), 1325 ($\nu\text{ C-N}$), 1155 ($\nu\text{ S=O}$)

R_f : 0.25 (AcOEt/EP : 5/95)

1-(phénylsulfonyl)-6-((triméthylsilyl)éthynyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (143)



Synthétisé en suivant le protocole général F, avec de l'éthynyltriméthylsilane (0.29 mL, 2.09 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile orange (**441 mg, 66%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H_{Ar5}**), 7.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, **H_{Ar6}**), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H_{Ar7}**), 5.71 (t, *J* = 4.1 Hz, **H₁**), 3.71 – 3.63 (m, 2H, **H₂**), 2.14 – 2.07 (m, 2H, **H₃**), 1.75 – 1.69 (m, 2H, **H₄**), 0.17 (s, 9H, **TMS**).

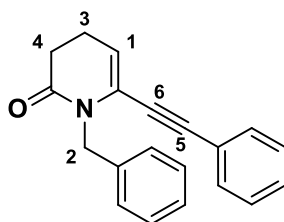
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 140.9 (**N-C^{IV}**), 132.8 (**C_{Ar}**), 129.1 (**2x C_{Ar}**), 127.7 (**2x C_{Ar}**), 124.9 (**C₁**), 121.1 (**S-C^{IV}**), 100.3 (**C^{IV}₉**), 95.8 (**C^{IV}₈**), 46.3 (**C₂**), 23.6 (**C₃**), 21.8 (**C₄**), 0.0 (**TMS**).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₆H₂₂NO₂SSi [**M+H**]⁺: 320.1135; mesuré : 320.1133

IR (cm⁻¹) : 3289 (ν =C-H_{Ar}yl), 2958 (ν C-H_{alk}yl), 1674 (ν C=C_{éthyl}), 1446 (δ -CH₂-), 1327 (ν C-N), 1156 (ν S=O)

R_f : 0.34 (AcOEt/EP : 1/9)

1-benzyl-6-(phényléthynyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (144)



Synthétisé en suivant le protocole général F, avec du 1-benzyl-6-oxo-1,4,5,6-tétrahydropyridin-2-yl diphenyl phosphate (1.00 g, 2.46 mmol, 1 éq.) et du phénylacétylène (0.27 mL, 2.46 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile jaune (**300 mg, 42%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : δ 7.40 – 7.27 (m, 10H, H_{Ar}), 5.79 (t, J = 5.0 Hz, 1H, H_1), 5.07 (s, 2H, H_2), 2.63 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_4), 2.53 – 2.37 (m, 2H, H_3).

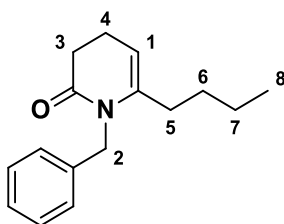
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.6 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 138.1 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 131.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.8 (C_{Ar}), 128.4 ($4\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.0 (C_{Ar}), 125.2 ($\text{C}_2-\text{C}^{\text{IV}}$), 122.0 ($\text{C}_5-\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 116.0 (C_1), 91.3 (C^{IV}_5), 83.2 (C^{IV}_6), 46.7 (C_2), 31.0 (C_4), 20.5 (C_3).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 288.1382; mesuré : 288.1383

IR (cm^{-1}) : 3063 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2916, 2848 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 1672 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{éthyl}}$), 1652 ($\nu \text{ C}=\text{O}_{\text{amide}}$), 1464 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1438 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1377 ($\nu \text{ C}-\text{N}$), 1158 ($\nu \text{ S}=\text{O}$)

R_f : 0.13 (AcOEt/EP : 1/9)

1-benzyl-6-butyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (145)



A une solution de 1-benzyl-6-butyl-6-hydroxypipéridin-2-one (60 mg, 0.23 mmol, 1 éq.) dans le benzène (3.5 mL) sous argon avec du tamis moléculaire 4 Å (~1g), de l'APTS.H₂O (22 mg, 0.12 mmol, 0.5 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité 24 h à 80 °C. Après retour à TA, le milieu réactionnel est hydrolysé (10 mL eau distillée), filtré sur Célite®, extrait à l'AcOEt (3x10 mL), lavé avec une solution saturée de NaCl, séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile orange (**17 mg, 18%**).

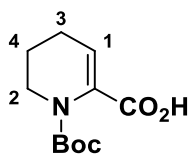
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.88 – 8.66 (m, 5H, H_{Ar}), 6.62 (t, *J* = 4.2 Hz, H₁), 6.41 (s, 2H, H₂), 4.13 – 4.03 (m, 2H, H₃), 3.83 – 3.74 (m, 2H, H₄), 3.68 – 3.53 (m, 2H, H₅), 3.04 – 2.74 (m, 4H, H₆ et H₇), 2.50 – 2.33 (m, 3H, H₈).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.5 (O=C^{IV}), 148.9 (N-C^{IV}), 136.0 (C₂-C^{IV}), 128.7 (2x C_{Ar}), 128.5 (2x C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 115.5 (C₁), 47.6 (C₂), 34.1 (C₅), 32.5 (C₃), 30.0 (C₆), 22.1 (C₄), 21.7 (C₇), 14.0 (C₈)

IR (cm⁻¹) : 3286 (ν =C-H_{Aryl}), 2954, 2931 (ν C-H_{alkyl}), 1645 (ν C=O_{amide}), 1547 (ν C=C_{Aryl}), 1454 (δ -CH₂-), 1358 (ν C-N), 1169 (ν S=O), 728 (γ-CH₂)

R_f : 0.56 (AcOEt/EP : 1/9)

Acide 1-(tert-butoxycarbonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-2-carboxylique (146)

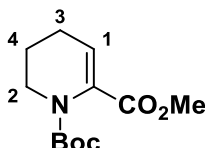


A une solution de tert-butyl 3-méthoxypipéridine-1-carboxylate (3.358 g, 15.6 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (40 mL) sous argon à -78°C, de la TMEDA (3.04 mL, 20.3 mmol, 1.3 éq.) puis du s-BuLi 1.3M (27 mL, 34.8 mmol, 2.23 éq.) sous ajouté successivement et goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 3 h à -78°C, puis du CO₂ (g) est mis à buller pendant 45 minutes. Après retour à TA, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C dans un bain de glace, puis est hydrolysé à HCl 4M goutte à goutte jusqu'à un pH ~3-4. Le milieu est extrait à l'Et₂O (3x40 mL), puis la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP/AcOH : 10/90/5) sous forme d'une poudre blanche (**3.35 g, 95%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 6.20 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, **H₁**), 3.66 – 3.54 (m, 2H, **H₂**), 2.32 – 2.25 (m, 2H, **H₃**), 2.12 (sl, 1H, **H_{acide}**), 1.90 – 1.76 (m, 2H, **H₄**), 1.47 (s, 9H, **H_{Boc}**)

R_f : 0.41 (AcOEt/EP/AcOH : 10/90/5)

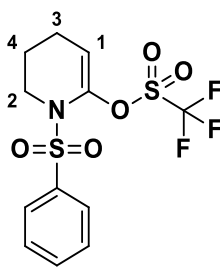
1-tert-butyl 2-méthyl 5,6-dihydropyridine-1,2(4H)-dicarboxylate (147)



A une solution d'acide 1-(tert-butoxycarbonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-2-carboxylique (1.00 g, 4.40 mmol, 1 éq.) dans le DMF (12 mL), du K₂CO₃ (2.433 g, 17.6 mmol, 4 éq.) et du MeI (0.33 mL, 5.28 mmol, 1.2 éq.) sous ajouté. Le milieu réactionnel est agité 2 h à TA, dilué dans l'AcOEt (30 mL) et lavé à l'eau distillée (3x20 mL) et avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est finalement séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide pour conduire au produit pur sans purification supplémentaire sous forme d'une poudre blanche (**500 mg, 50%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 6.01 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, **H₁**), 3.79 (s, 3H, **OMe**), 3.69 – 3.45 (m, 2H, **H₂**), 2.28 – 2.21 (m, 2H, **H₃**), 1.87 – 1.77 (m, 2H, **H₄**), 1.45 (s, 9H, **H_{Boc}**)

1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-2-yl trifluorométhanesulfonate (148)



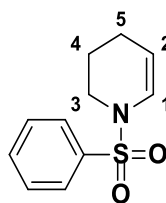
A une solution de 1-(phénylsulfonyl)pipéridin-2-one (1.00 g, 4.18 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (25 mL) sous argon à -78°C, une solution de LiHMDS 1M dans le THF (5.23 mL, 5.23 mmol, 1.25 éq.) est ajoutée goutte à goutte. La solution résultante est agitée 1 h à -78°C ; et après retour à TA, du HMPA (1.46 mL, 8.36 mmol, 2 éq.) et du PhNTf₂ (1.87 g, 5.23 mmol, 1.25 éq.) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 h à TA. Après contrôle CCM, le milieu est hydrolysé (30 mL eau distillée), extrait à l'Et₂O (3 x 20 mL), lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ puis de NaCl, séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide. Le produit brut est engagé tel quel dans la suite des protocoles, dû à son instabilité.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.97 – 7.89 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60 (m, 3H, H_{Ar}), 5.49 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H₁), 3.75 – 3.65 (m, 2H, H₂), 2.23 – 2.12 (m, 2H, H₃), 1.63 – 1.48 (m, 2H, H₄).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : Composé trop sensible

R_f : 0.78 (AcOEt/EP : 4/6)

1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (149)



A une solution de 1-(phénylsulfonyl)pipéridin-2-one (4.0 g, 16.7 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (80 mL) sous argon, une solution de NaHMDS 1M dans le THF (20 mL, 20 mmol, 1.2 éq.) est additionnée goutte à goutte à -78°C. La solution résultante est agitée 1 h à -78°C, puis du chlorure de diphenylphosphoryle (4.20 mL, 20 mmol, 1.2 éq.) est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à -78°C. Après retour à TA, ce dernier est hydrolysé (30 mL NH₄Cl saturée), extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (40 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide.

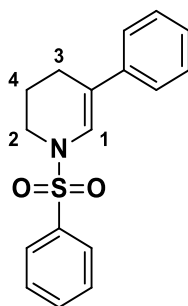
Le phosphate brut ainsi obtenu est solubilisé dans le DME (28 mL), puis du Pd(OAc)₂ (152 mg, 0.68 mmol, 0.04 éq.) et de la triphénylphosphine (352 mg, 1.34 mmol, 0.08 éq.) sont ajoutés au milieu réactionnel. Ce dernier est alors dégazé trois fois (cycle vide / argon sur une rampe à vide). En parallèle une solution de NEt₃ (7.04 mL) et d'acide formique (1.38 mL) dans le DME (28 mL) est préparée et également dégazée trois fois. Cette dernière solution est alors additionnée au premier mélange, et l'ensemble est agité trois heures au reflux. Après retour à température ambiante, la solution est filtrée sur célite®, rincée à l'AcOEt et à l'eau distillée, puis la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3 x 10 mL). La phase organique résultante est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une poudre blanche (**1.93 g, 52%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.81 - 7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 7.70 – 7.39 (m, 3H, H_{Ar}), 6.74 – 6.54 (m, 1H, H₁), 5.02 - 4.95 (m, 1H, H₂), 3.47 – 3.25 (m, 2H, H₃), 1.96 – 1.78 (m, 2H H₅), 1.70 - 1.63 (m, 2H, H₄)

R_f : 0.20 (AcOEt/EP : 5/5)

Protocole G:

A une solution de 1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (1 éq.) dans du DCM anhydre (1.5 mL/mmol d'énamide) dans un tube, le sel de diaryliodonium (2 éq.), le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.2 éq.) et la 2,6-ditertbutylpyridine (2 éq.) sont ajoutés. Le tube est scellé, et le milieu réactionnel est agité 24 h à 80°C. Après retour à TA, le milieu est dilué avec du DCM puis est hydrolysé à NaHCO_3 saturée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 10 mL), puis la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt/EP) pour conduire au produit pur désiré.

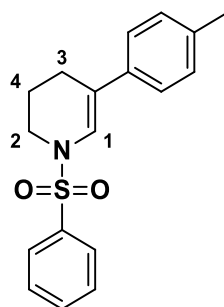
5-phenyl-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (150)

Synthétisé en suivant le protocole général G, avec du triflate de diphenyliodonium (774 mg, 1.80 mmol, 2 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une poudre blanche (**200 mg, 74%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 – 7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.56 – 7.51 (m, 4H, H_{Ar}), 7.38 – 7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 7.18 (s, 1H, H_1), 3.53 – 3.36 (m, 2H, H_2), 2.36 – 2.31 (m, 2H, H_3), 1.90 – 1.74 (m, 2H, H_4)

R_f : 0.39 (AcOEt/EP : 1/9)

1-(phénylsulfonyl)-5-(*p*-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (151)

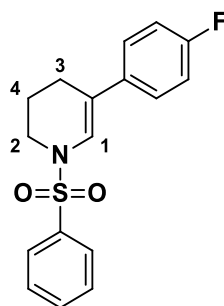


Synthétisé en suivant le protocole général G, avec du triflate de bis(4-méthylphényl)iodonium (410 mg, 0.90 mmol, 2 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une poudre blanche (**101 mg, 72%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 – 7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 7.71 – 7.43 (m, 3H, H_{Ar}), 7.29 – 7.10 (m, 5H, H_{Ar} + H_1), 3.67 – 3.32 (m, 2H, H_2), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.34 – 2.29 (m, 2H, H_3), 1.93 – 1.72 (m, 2H, H_4)

R_f : 0.35 (AcOEt/EP : 2/8)

5-(4-fluorophényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (152)

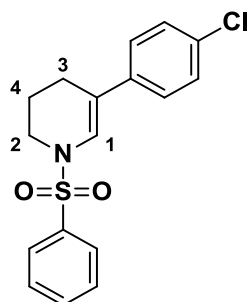


Synthétisé en suivant le protocole général G, avec du triflate de bis(4-fluorophényl)iodonium (218 mg, 0.45 mmol, 2 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une poudre blanche (**56 mg, 79%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 – 7.75 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59 – 7.49 (m, 3H, H_{Ar}), 7.28 – 7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 7.10 – 6.91 (m, 4H, H_{Ar} + H_1), 3.52 – 3.43 (m, 2H, H_2), 2.35 – 2.30 (m, 2H, H_3), 1.89 – 1.80 (m, 2H, H_4)

R_f : 0.27 (AcOEt/EP : 1/9)

5-(4-chlorophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (153)

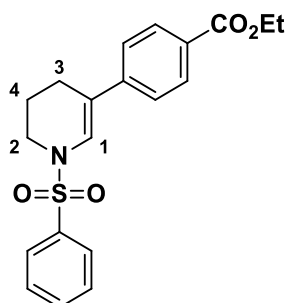


Synthétisé en suivant le protocole général G, avec du triflate de bis(4-chlorophényl)iodonium (448 mg, 0.90 mmol, 2 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une poudre blanche (**65 mg, 42%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.88 – 7.75 (m, 2H, H_{Ar}), 7.66 – 7.50 (m, 4H, H_{Ar}), 7.34 – 7.28 (m, 3H, H_{Ar}), 7.19 (s, 1H, H_1), 3.52 – 3.43 (m, 2H, H_2), 2.40 – 2.24 (m, 2H, H_3), 1.95 – 1.78 (m, 3H, H_4)

R_f : 0.43 (AcOEt/EP : 2/8)

Ethyl 4-(1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)benzoate (154)

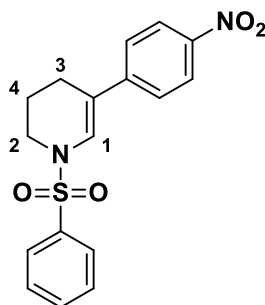


Synthétisé en suivant le protocole général G, avec du triflate de (4-(éthoxycarbonyl)phényl) (mésityl)iodonium (490 mg, 0.90 mmol, 2 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une poudre blanche (**38 mg, 23%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 – 7.96 (m, 2H, H_{Ar}), 7.90 – 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.67 – 7.49 (m, 3H, H_{Ar}), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (s, 1H, H_1), 4.40 (q, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_{2\text{ester}}$), 3.58 – 3.41 (m, 2H, H_2), 2.46 – 2.32 (m, 2H, H_3), 1.95 – 1.81 (m, 2H, H_4), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_{3\text{ester}}$)

R_f : 0.10 (AcOEt/EP : 1/9)

5-(4-nitrophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (155)

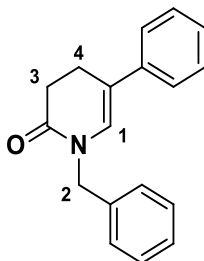


Synthétisé en suivant le protocole général G, avec du triflate de mésityl(4-nitrophényl)iodonium (466 mg, 0.90 mmol, 2 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**42 mg, 27%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (dd, $J = 5.2, 3.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.77 (dd, $J = 5.2, 3.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.62 – 7.50 (m, 5H, H_{Ar}), 6.63 (s, 1H, H_1), 3.46 – 3.23 (m, 2H, H_2), 1.66 – 1.59 (m, 2H, H_3), 1.47 – 1.40 (m, 2H, H_4)

R_f : 0.36 (AcOEt/EP : 2/8)

1-benzyl-5-phényl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (156)

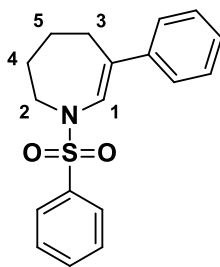


Synthétisé en suivant le protocole général G, avec du triflate de diphényliodonium (230 mg, 0.53 mmol, 2 éq.) et du 1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (50 mg, 0.27 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**44 mg, 63%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 – 7.21 (m, 9H, H_{Ar}), 7.19 (m, 1H, H_{Ar}), 6.43 (s, 1H, H_1), 4.77 (s, 2H, H_2), 2.77 – 2.70 (m, 4H, $\text{H}_3 + \text{H}_4$)

R_f : 0.47 (AcOEt/EP : 2/8)

6-phényl-1-(phénysulfonyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-azépine (157)

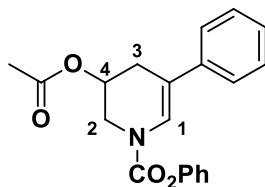


Synthétisé en suivant le protocole général G, avec du triflate de diphenyliodonium (467 mg, 1.02 mmol, 2 éq.) et du 1-(phénysulfonyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-azépine (120 mg, 0.51 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile jaune (**15 mg, 10%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.96 – 7.78 (m, 4H, **H_{Ar}**), 7.65 – 7.44 (m, 6H, **H_{Ar}**), 6.65 (s, 1H, **H₁**), 3.67 – 3.58 (m, 2H, **H₂**), 2.56 – 2.44 (m, 2H, **H₃**), 1.74 – 1.54 (m, 4H, **H₄ + H₅**).

R_f : 0.32 (AcOEt/EP : 1/9)

Phényl 3-acétoxy-5-phényl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (158)

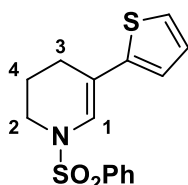


Synthétisé en suivant le protocole général G, avec du triflate de diphenyliodonium (663 mg, 1.54 mmol, 2 éq.) et du phényl 3-acétoxy-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (200 mg, 0.77 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile jaune (**149 mg, 60%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.55 – 7.32 (m, 6H, **H_{Ar}**), 7.29 – 7.14 (m, 5H, **H_{Ar} + H₁**), 5.63 – 5.35 (m, 1H, **H₄**), 4.06 – 3.70 (m, 2H, **H₂**), 3.00 – 2.61 (m, 2H, **H₃**), 2.12 (s, 3H, **CH₃**).

R_f : 0.17 (AcOEt/EP : 1/9)

1-(phenylsulfonyl)-5-(thiophen-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (159)

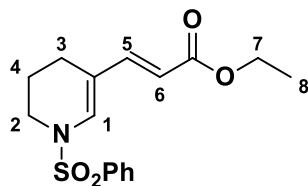


Synthétisé en suivant le protocole général G, avec du triflate de phényl(thiophène-2-yl)iodonium (393 mg, 0.90 mmol, 2 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile jaune (**91 mg, 66%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 – 7.76 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.66 – 7.50 (m, 3H, **H_{Ar}**), 7.35 – 7.24 (m, 3H, **H_{Ar}**), 7.21 (s, 1H, **H₁**), 3.52 – 3.41 (m, 2H, **H₂**), 2.44 – 2.28 (m, 2H, **H₃**), 1.91 – 1.75 (m, 2H, **H₄**)

R_f : 0.35 (AcOEt/EP : 1/9)

(E)-éthyl 3-(1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)acrylate (160)

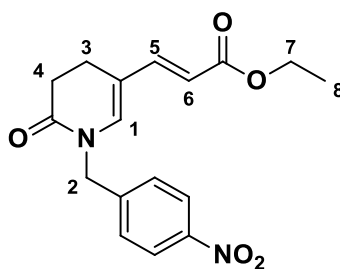


A une solution de 1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (200 mg, 0.90 mmol, 1 éq.) dans du PivOH (12 mL), du Pd(OAc)₂ (20 mg, 0.090 mmol, 0.1 éq.), du Cu(OAc)₂.H₂O (895 mg, 0.90 mmol, 1 éq.), du Ag₂CO₃ (496 mg, 1.80 mmol, 2 éq.) et de l'acrylate d'éthyle (196 µL, 1.80 mmol, 2 éq.) sont ajoutés successivement. Le milieu réactionnel est agité 24 h à 70°C. Après retour à TA, le milieu est dilué dans de l'AcOEt, puis est hydrolysée à l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3x20mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de Na₂CO₃, de NaCl saturée, est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une poudre jaune clair (**247 mg, 86%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.28 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, **H₅**), 7.18 (s, 1H, **H₁**), 5.66 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, **H₆**), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H₇**), 3.42 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, **H₂**), 2.09 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, **H₃**), 1.80 (qt, *J* = 6.1 Hz, 2H, **H₄**), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H₈**)

R_f : 0.47 (AcOEt/EP : 2/8)

(E)-ethyl 3-(1-(4-nitrobenzyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acrylate (161)

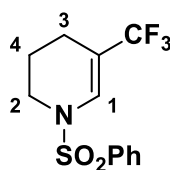


A une solution de 1-(4-nitrobenzyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (74 mg, 0.32 mmol, 1 éq.) dans du PivOH (4 mL), du Pd(OAc)₂ (8 mg, 0.032 mmol, 0.1 éq.), du Cu(OAc)₂.H₂O (64 mg, 0.32 mmol, 1 éq.), du Ag₂CO₃ (177 mg, 0.64 mmol, 2 éq.) et de l'acrylate d'éthyle (70 µL, 0.64 mmol, 2 éq.) sont ajoutés successivement. Le milieu réactionnel est agité 24 h à 70°C. Après retour à TA, le milieu est dilué dans de l'AcOEt, puis est hydrolysée à l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3x10mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de Na₂CO₃, de NaCl saturée, est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre marron clair (**32 mg, 30%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H, H₅), 6.48 (s, 1H, H₁), 5.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₆), 4.84 (s, 2H, H₂), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₇), 2.74 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃), 2.57 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₄), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₈)

R_f : 0.47 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(phénylsulfonyl)-5-(trifluorométhyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (162)

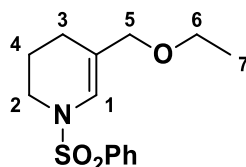


A une solution de 1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (110 mg, 0.50 mmol, 1 éq.) dans du DCM anhydre (3 mL), du FeCl₂ (7.2 mg, 0.050 mmol, 0.1 éq.), du réactif de Togni II (190 mg, 0.60 mmol, 1.2 éq.) sous ajoutés, puis le tube est scellé et agité à 35°C pendant 17 h. Après retour à TA, le milieu est dilué dans de l'AcOEt, puis est hydrolysée à l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3x20mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile incolore (**110 mg, 76%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.80 – 7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.66 – 7.60 (m, 1H, H_{Ar}), 7.58 – 7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40 (s, 1H, H₁), 3.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H₂), 2.09 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H₃), 1.82 – 1.76 (m, 2H, H₄)

R_f : 0.22 (AcOEt/EP : 1/9)

5-(éthoxyméthyl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (163)

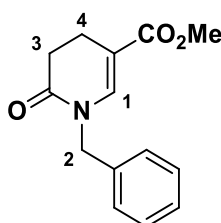


A une solution de (1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)méthanol (100 mg, 0.395 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol, du K_2CO_3 (109 mg, 0.79 mmol, 2 éq.) est ajouté et la solution résultante est agitée à TA pendant 17 heures. Le milieu est ensuite évaporé sous vide, et repris dans de l'eau distillée, puis extrait à l'AcOEt (3x10 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une huile incolore (**80 mg, 72%**).

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.02 – 7.84 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59 (s, 1H, H_{Ar}), 7.53 – 7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 5.76 (s, 1H, H_1), 4.11 – 3.91 (m, 2H, H_5), 3.61 – 3.26 (m, 4H, $H_2 + H_9$), 2.36 – 2.10 (m, 2H, H_4), 1.84 – 1.63 (m, 2H, H_3), 1.31 – 1.07 (m, 3H, H_7)

R_f : 0.26 (AcOEt/EP : 4/6)

méthyl 1-benzyl-6-oxo-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carboxylate (164)

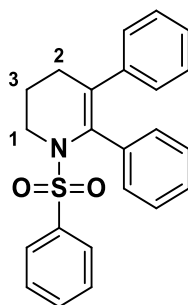


A une solution de méthyl propiolate (4.20 g, 50 mmol, 1 éq.) dans l'Et₂O (50 mL), de la benzylamine (5 g, 50 mmol, 1 éq.) est ajouté à 0°C. La solution résultante est agitée à TA pendant 12 heures, puis est évaporé sous vide et reprise dans le THF (150 mL). Du chlorure d'acryloyle (4.48 g, 55 mmol, 1.1 éq.) est ajouté à TA, puis le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à reflux. Après retour à TA, la solution est lavée avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$, puis la phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 x 50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une huile jaune (**6.56 g, 53%**).

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.35 – 7.19 (m, 6H, $H_{Ar} + H_1$), 4.71 (s, 2H, H_2), 3.68 (s, 3H, OMe), 2.62 – 2.57 (m, 2H, H_3), 2.47 – 2.40 (m, 2H, H_4)

R_f : 0.29 (AcOEt/EP : 3/7)

5,6-diphényl-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (165)



Synthétisé en suivant le protocole général G, avec du triflate de diphenyliodonium (387 mg, 0.90 mmol, 2 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile jaune (**30 mg, 18%**).

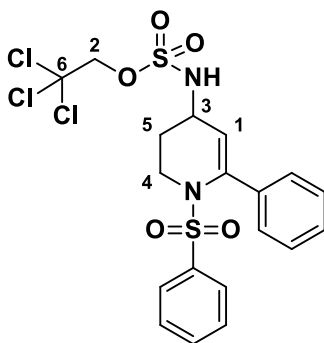
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 – 7.89 (m, 3H, H_{Ar}), 7.60 – 7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41 – 7.36 (m, 5H, H_{Ar}), 7.33 – 7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 3.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 2H,)

R_f : 0.15 (AcOEt/EP : 1/9)

Protocole général H :

A une solution de l'énamide correspondant (0.17 mmol ; 1 éq.) dans le toluène anhydre (2 mL), du NH_2Tces (57 mg, 0.25 mmol, 1.5 éq.), du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (3 mg, 0.0034 mmol, 0.02 éq.) et du $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ (138 mg, 0.34 mmol, 2 éq.) sont ajoutés successivement. La solution résultante est agitée pendant 2 h à TA. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé (5 mL de NaHCO_3 saturée), extrait au DCM (3 x 5 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (10 mL), séché sur MgSO_4 , filtré et concentré sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt/EP) pour conduire au produit pur désiré.

2,2,2-trichloroéthyl (6-phényl-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (166)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-phényl-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (50 mg, 0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une poudre blanche (**80 mg, 90%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H_{Ar}), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 – 7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 5.40 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H_1), 4.78 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, NH), 4.58 (s, 2H, H_2), 4.10 – 4.01 (m, 2H, H_3 et H_4), 3.59 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_4), 1.87 – 1.72 (m, 2H, H_5)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 143.6 (N- C^{IV}), 139.3 (S- C^{IV}), 137.6 (N- C^{IV} - C^{IV}), 133.2 (C_{Ar}), 129.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.9 (C_{Ar}), 127.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 115.3 (C_1), 93.3 (C^{IV}_6), 78.2 (C_2), 47.9 (C_3), 44.4 (C_4), 28.7 (C_5)

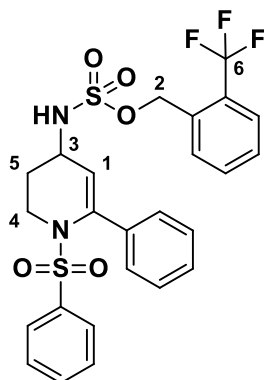
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 524.9873; trouvé : 524.9898

IR (cm^{-1}) : 3400 (ν N-H), 3291 (ν =C- H_{Aryl}), 2953, 2928 (ν C- H_{alkyl}), 1607, 1509 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1446 (δ - CH_2 -), 1335 (ν C-N), 1173 (ν S=O), 834 (ν C-Cl)

T_f : 134°C

R_f : 0.30 (AcOEt/EP : 2/8)

2-(trifluorométhyl)benzyl (6-phényl-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate
(167)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-phényl-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (50 mg, 0.17 mmol, 1 éq.) et du 2-(trifluorométhyl)benzyl sulfamate (64 mg, 0.17 mmol, 1.5 éq.) au lieu du NH₂Tces. Le produit est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune correspondant à un mélange inséparable du produit attendu (**57 mg, 59%**) et du sulfonamide de départ.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.72 – 7.63 (m, 4H, H_{Ar}), 7.61 – 7.56 (m, 5H, H_{Ar}), 7.52 – 7.44 (m, 4H, H_{Ar}), 7.34 – 7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 5.27 (s, 2H, H₂), 4.79 (s, 1H, NH), 4.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₁), 4.05 – 3.95 (m, 2H, H₄), 3.59 – 3.49 (m, 1H, H₃), 1.77 – 1.61 (m, 2H, H₅)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 143.4 (N-C^{IV}), 139.3 (S-C^{IV}), 137.6 (N-C^{IV}-C^{IV}), 133.1 (C_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 131.7 (d, C^{IV}₆), 130.5 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 (2x C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 127.8 (2x C_{Ar}), 127.5 (2x C_{Ar}), 127.4 (2x C_{Ar}), 126.3 (C₂-C^{IV}), 126.2 (C₂-C^{IV}-C^{IV}), 126.1 (C_{Ar}), 115.5 (C₁), 68.5 (C₂), 47.4 (C₃), 44.3 (C₄), 28.5 (C₅).

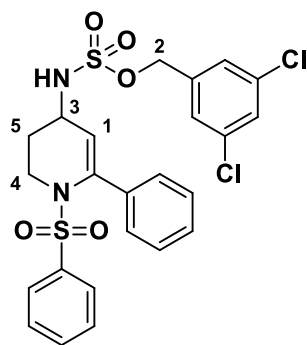
RMN ¹⁹F (235 MHz, CDCl₃) δ : -60.45

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₂₅H₂₇F₃N₃O₅S₂ [M+NH₄]⁺: 570.1338, mesuré :570.1344

IR (cm⁻¹) : 3350 (ν N-H), 3261, 3078 (ν =C-H_{Aryl}), 2922 (ν C-H_{alkyl}), 1455 (δ -CH₂-), 1352 (ν C-N), 1313 (ν C-F), 1162 (ν S=O)

R_f : 0.26 (AcOEt/EP : 2/8)

3,5-dichlorobenzyl (6-phényl-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (168)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-phényl-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (50 mg, 0.17 mmol, 1 éq.) et du 3,5-dichlorobenzyl sulfamate (64 mg, 0.25 mmol, 1.5 éq.) au lieu du NH₂Tces. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile blanche (**43 mg, 44%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.61 – 7.57 (m, 3H, **H_{Ar}**), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.37 – 7.27 (m, 7H, **H_{Ar}**), 7.23 (s, 1H, **H_{Ar}**), 5.22 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, **H₁**), 5.02 (s, 2H, **H₂**), 4.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **NH**), 4.07 – 4.01 (m, 1H, **H₃**), 3.98 – 3.92 (m, 1H, **H₄**), 3.57 – 3.51 (m, 1H, **H₄**), 1.79 – 1.62 (m, 2H, **H₅**)

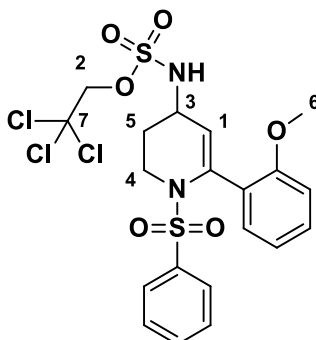
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 143.6 (N-C^{IV}), 139.3 (S-C^{IV}), 137.5 (C₂-C^{IV}), 136.8 (N-C^{IV}-C^{IV}), 135.5 (C_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.0 (2x C_{Ar}), 128.9 (C^{IV}-Cl), 127.9 (2x C_{Ar}), 127.5 (2x C_{Ar}), 127.4 (2x C_{Ar}), 126.5 (C^{IV}-Cl), 126.5 (2x C_{Ar}), 115.2 (C₁), 70.1 (C₂), 47.4 (C₃), 44.2 (C₄), 28.7 (C₅)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₂₄H₂₆Cl₂N₃O₅S₂ [M+NH₄]⁺: 570.0685, mesuré : 570.0693

IR (cm⁻¹) : 3280 (ν N-H), 3078 (ν =C-H_{Aryl}), 2945 (ν C-H_{alkyl}), 1678 (ν C=C_{éthyl}), 1571 (ν C=C_{Aryl}), 1447 (δ -CH₂-), 1358 (ν C-N), 1159 (ν S=O), 1090 (ν C-Cl_{Aryl})

R_f : 0.34 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroethyl (6-(2-methoxyphenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (169)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-(2-méthoxyphényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une gomme blanche (**75 mg, 77%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 – 7.41 (m, 3H, H_{Ar}), 7.35 – 7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26 – 7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 6.90 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.23 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H_1), 5.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 4.59 (s, 2H, H_2), 4.21 – 4.11 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_4$), 3.65 – 3.50 (m, 1H, H_4), 3.50 (s, 3H, H_6), 2.02 – 1.92 (m, 1H, H_5), 1.86 – 1.74 (m, 1H, H_5)

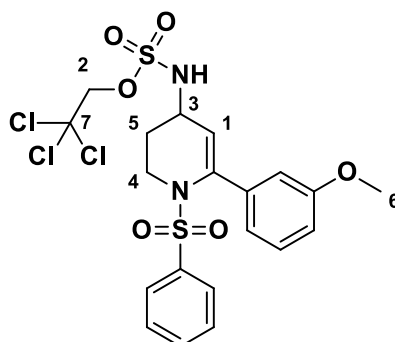
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.8 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-OMe}$), 140.2 (N-C^{IV}), 132.4 (S-C^{IV}), 131.2 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.2 ($\text{N-C}^{\text{IV}}\text{-C}^{\text{IV}}$), 128.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 125.5 (C_{Ar}), 120.1 (C_{Ar}), 114.1 (C_1), 110.1 (C_{Ar}), 93.4 (C^{IV}_7), 78.2 (C_2), 55.0 (C_6), 47.9 (C_3), 43.3 (C_4), 29.9 (C_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 572.0244, mesuré : 572.0242

IR (cm^{-1}) : 3210 (ν N-H), 3141 (ν =C- H_{Aryl}), 2978 (ν C- H_{alkyl}), 1615, 1532 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1444 (δ - CH_2 -), 1329 (ν C-N), 1240 (ν C- O_{Aryl}), 1070 (ν S=O)

R_f : 0.31 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroethyl (6-(3-methoxyphenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (170)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-(3-méthoxyphényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une gomme blanche (**77 mg, 79%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 – 7.51 (m, 3H, H_{Ar}), 7.47 – 7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.90 – 6.85 (m, 2H, H_{Ar}), 6.80 (s, 1H, H_{Ar}), 5.43 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_1), 5.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 4.57 (s, 2H, H_2), 4.12 – 3.99 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_4$), 3.74 (s, 3H, H_6), 3.62 – 3.55 (m, 1H, H_4), 1.89 – 1.74 (m, 2H, H_5)

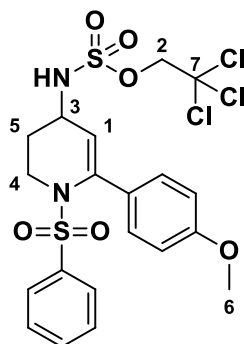
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 159.1 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-OMe}$), 143.3 (N-C^{IV}), 139.4 (S-C^{IV}), 138.9 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 129.1 ($\text{N-C}^{\text{IV}}\text{-C}^{\text{IV}}$), 129.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 120.1 (C_{Ar}), 115.4 (C_{Ar}), 114.6 (C_1), 113.1 (C_{Ar}), 93.4 (C^{IV}_7), 78.2 (C_2), 55.2 (C_6), 47.8 (C_3), 44.4 (C_4), 28.7 (C_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 572.0244, mesuré : 572.0248

IR (cm^{-1}) : 3205 (ν N-H), 3107 (ν =C-H $_{\text{Aryl}}$), 2945 (ν C-H $_{\text{alkyl}}$), 1610, 1514 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1435 (δ -CH $_2$ -), 1352 (ν C-N), 1247 (ν C-O $_{\text{Aryl}}$), 1080 (ν S=O)

R_f : 0.33 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroéthyl (6-(4-méthoxyphényl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (171)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-(4-méthoxyphényl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (100 mg, 0.30 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile orange (**140 mg, 84%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.63 – 7.59 (m, 3H, H_{Ar}), 7.48 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 – 7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 6.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.36 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_1), 4.72 – 4.68 (m, 1H, NH), 4.60 (s, 2H, H_2), 4.11 – 4.05 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_4$), 3.84 (s, 3H, H_6), 3.66 – 3.55 (m, 1H, H_4), 1.92 – 1.72 (m, 2H, H_5).

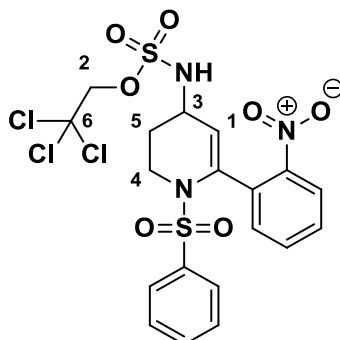
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 160.2 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-OMe}$), 143.4 (N-C^{IV}), 139.4 (S-C^{IV}), 133.1 (C_{Ar}), 129.8 ($\text{N-C}^{\text{IV}}\text{-C}^{\text{IV}}$), 129.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 113.9 (C_1), 113.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 93.3 (C^{IV}_7), 78.1 (C_2), 55.3 (C_6), 47.9 (C_3), 44.3 (C_4), 28.7 (C_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 554.9979, mesuré : 554.9968

IR (cm^{-1}) : 3408 (ν N-H), 3279 (ν =C-H $_{\text{Aryl}}$), 2953, 2928 (ν C-H $_{\text{alkyl}}$), 1607, 1509 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1446 (δ -CH $_2$ -), 1355 (ν C-N), 1247 (ν C-O $_{\text{Aryl}}$), 1081 (ν S=O)

R_f : 0.33 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroethyl (6-(2-nitrophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate
(172)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-(3-nitrophényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (60 mg, 0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une gomme jaune pâle (**48 mg, 48%**). Le substrat est également récupéré à hauteur de 38%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.51 – 7.39 (m, 6H, H_{Ar}), 5.48 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H_1), 4.93 – 4.84 (m, 1H, NH), 4.62 (s, 2H, H_2), 4.22 – 3.98 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_4$), 3.67 – 3.39 (m, 1H, H_4), 2.08 – 1.86 (m, 2H, H_5)

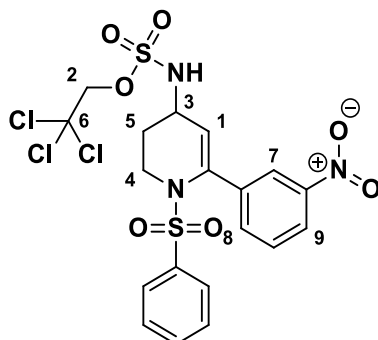
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 147.7 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-NO}_2$), 139.2 (N- C^{IV}), 139.1 (S- C^{IV}), 133.4 (N- $\text{C}^{\text{IV}}\text{-C}^{\text{IV}}$), 133.3 (C_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 129.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 124.3 (C_{Ar}), 114.1 (C_1), 110.1 (C_{Ar}), 93.3 (C^{IV}_6), 78.2 (C_2), 47.9 (C_3), 43.3 (C_4), 29.0 (C_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 586.9990, mesuré : 586.9984

IR (cm^{-1}) : 3354 (v N-H), 3214 (v =C-H $_{\text{Aryl}}$), 2987, 2941 (v C-H $_{\text{alkyl}}$), 1530, 1349 (v N=O), 1440 (δ -CH $_2$ -), 1157 (v S=O)

R $_f$: 0.15 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroéthyl (6-(3-nitrophényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate
(173)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-(3-nitrophényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (60 mg, 0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une gomme jaune pâle (**56 mg, 56%**). Le substrat est également récupéré à hauteur de 40%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}9}$), 8.10 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}7}$), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}8}$), 7.64 – 7.60 (m, 3H, H_{Ar}), 7.51 (t, $J = 8.5$ Hz, 3H, H_{Ar}), 5.57 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_1), 4.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 4.61 (s, 2H, H_2), 4.20 – 4.11 (m, 1H, H_3), 4.04 – 3.98 (m, 1H, H_4), 3.68 – 3.62 (m, 1H, H_4), 1.91 – 1.77 (m, 2H, H_5)

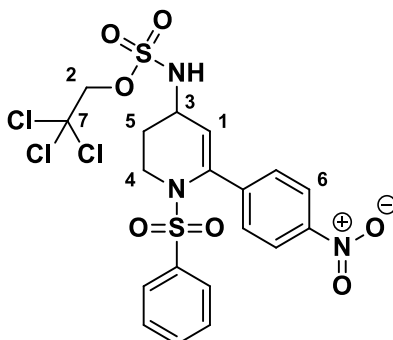
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 147.8 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-NO}_2$), 141.3 (N-C^{IV}), 139.4 (S-C^{IV}), 138.7 ($\text{N-C}^{\text{IV}}\text{-C}^{\text{IV}}$), 133.7 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 129.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.1 (C_{Ar}), 127.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 123.6 (C_{Ar}), 122.2 (C_{Ar}), 117.4 (C_1), 93.3 (C^{IV}_6), 78.2 (C_2), 47.7 (C_3), 44.4 (C_4), 28.4 (C_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$: 586.9990, mesuré : 586.9984

IR (cm^{-1}) : 3348 (ν N-H), 3286 (ν =C-H $_{\text{Aryl}}$), 2952, 2944 (ν C-H $_{\text{alkyl}}$), 1526, 1345 (ν N=O), 1447 (δ -CH $_2$ -), 1165 (ν S=O)

R $_f$: 0.15 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroéthyl (6-(4-nitrophényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate
(174)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-(4-nitrophényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (60 mg, 0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une gomme jaune pâle (**58 mg, 58%**). Le substrat est également récupéré à hauteur de 30%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}6}$), 7.67 – 7.62 (m, 3H, H_{Ar}), 7.55 – 7.51 (m, 4H, H_{Ar}), 5.58 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_1), 4.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 4.59 (s, 2H, H_2), 4.13 – 4.08 (m, 1H, H_3), 4.02 – 3.96 (m, 1H, H_4), 3.64 – 3.57 (m, 1H, H_4), 1.83 – 1.76 (m, 1H, H_5), 1.74 – 1.66 (m, 1H, H_5)

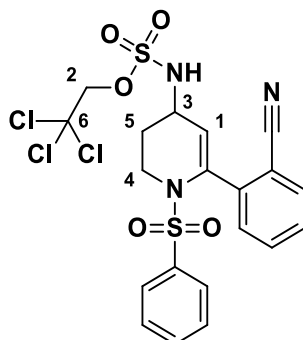
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 147.8 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-NO}_2$), 144.3 (N-C^{IV}), 141.5 (S-C^{IV}), 138.5 ($\text{N-C}^{\text{IV}}\text{-C}^{\text{IV}}$), 133.8 (C_{Ar}), 129.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 123.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 118.2 (C_1), 93.3 (C_7), 78.2 (C_2), 47.5 (C_3), 44.2 (C_4), 28.0 (C_5).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 586.9990, mesuré : 586.9983

IR (cm^{-1}) : 3372 ($\nu \text{ N-H}$), 3276 ($\nu \text{ =C-H}_{\text{Aryl}}$), 2952 ($\nu \text{ C-H}_{\text{alkyl}}$), 1595 ($\nu \text{ C=C}_{\text{Aryl}}$), 1514, 1340 ($\nu \text{ N=O}$), 1385 ($\nu \text{ C-N}$), 1165 ($\nu \text{ S=O}$)

R_f : 0.16 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroéthyl (6-(2-cyanophényl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate
(175)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 2-(1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-2-yl)benzonitrile (60 mg, 0.18 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile marron (**33 mg, 35%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 – 7.39 (m, 9H, H_{Ar}), 5.53 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H_1), 4.79 (d, $J = 8.0$ Hz, NH), 4.61 (s, 2H, H_2), 4.25 – 4.15 (m, 1H, H_3), 4.10 – 4.0 (m, 1H, H_4), 3.75 – 3.65 (m, 1H, H_4), 1.88 – 1.75 (m, 2H, H_5)

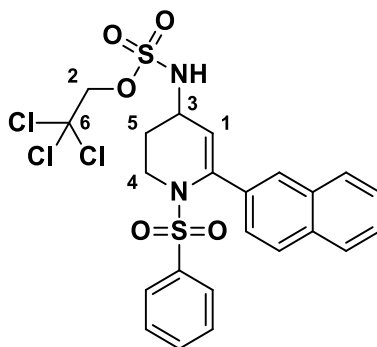
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 141.3 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 139.4 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 138.7 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 133.5 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 129.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.9 (C_{Ar}), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 118.2 (C_1), 117.8 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 111.4 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{CN}$), 93.3 (C^{IV}_6), 78.2 (C_2), 47.5 (C_3), 44.2 (C_4), 28.4 (C_5).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 549.9826; mesuré : 549.9814

IR (cm^{-1}) : 3310 (ν N-H), 3075 (ν =C-H_{Ar}), 2944 (ν C-H_{alkyl}), 2218 (ν C $\equiv$ N), 1445 (δ -CH₂-), 1357 (ν C-N), 1174 (ν S=O)

R_f : 0.18 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroethyl (6-(naphthalen-2-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (176)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-(naphthalèn-2-yl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile orange (**79 mg, 81%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.88 – 7.83 (m, 1H, H_{Ar}), 7.79 – 7.72 (m, 3H, H_{Ar}), 7.64 – 7.45 (m, 8H, H_{Ar}), 5.59 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_1), 4.72 (s, 1H, NH), 4.63 (s, 2H, H_2), 4.26 – 4.02 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_4$), 3.82 – 3.63 (m, 1H, H_4), 1.98 – 1.80 (m, 2H, H_5)

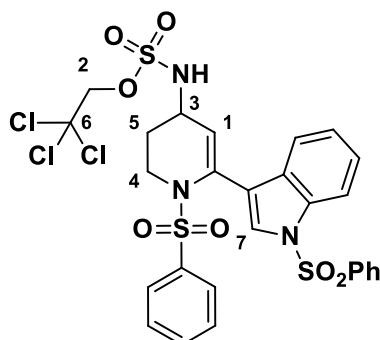
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 143.6 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 139.5 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 135.1 (C^{IV}), 133.5 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 133.2 (C_{Ar}), 132.8 (C^{IV}), 129.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.2 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 115.8 (C_1), 93.4 (C^{IV}_6), 78.2 (C_2), 48.0 (C_3), 44.5 (C_4), 28.8 (C_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 575.0030; mesuré : 575.0010

IR (cm^{-1}) : 3210 (ν N-H), 3145 (ν =C- H_{Aryl}), 2974 (ν C- H_{alkyl}), 1452 (δ - CH_2 -), 1357 (ν C-N), 1173 (ν S=O)

R_f : 0.18 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroéthyl (6-(benzofuran-3-yl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (177)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-(benzofuran-3-yl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (60 mg, 0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**69 mg, 70%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}7}$), 7.60 – 7.56 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51 – 7.46 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45 – 7.36 (m, 3H, H_{Ar}), 7.34 – 7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.23 – 7.15 (m, 1H, H_{Ar}), 5.59 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H_1), 4.69 – 4.65 (m, 1H, NH), 4.60 (s, 2H, H_2), 4.21 – 4.09 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_4$), 3.77 -3.69 (m, 1H, H_4), 2.02 – 1.83 (m, 2H, H_5)

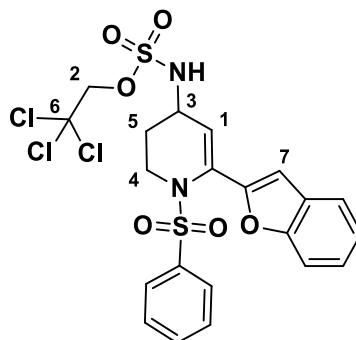
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 154.8 ($\text{O}-\text{C}^{\text{IV}}$), 145.8 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 143.8 (C_{Ar}), 134.7 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 133.2 (C_{Ar}), 128.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.2 (C_{Ar}), 124.7 (C_{Ar}), 123.1 (C_{Ar}), 120.3 (C^{IV}), 118.9 (C^{IV}), 114.8 (C_{Ar}), 111.6 (C_1), 95.9 (C^{IV}_6), 78.2 (C_2), 47.8 (C_3), 44.1 (C_4), 28.8 (C_5).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 582.0089, mesuré : 582.0088

IR (cm^{-1}) : 3378 (ν N-H), 3091 (ν =C- H_{Aryl}), 2958 (ν C- H_{alkyl}), 1658 (ν C=C $_{\text{éthyl}}$), 1478 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1448 (δ - CH_2 -), 1363 (ν C-N), 1267 (ν C-O $_{\text{Aryl}}$), 1180 (ν S=O), 750 (ν C-Cl)

R_f : 0.22 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroethyl (6-(benzofuran-2-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (178)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-(benzofuran-2-yl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (60 mg, 0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**14 mg, 15%**).

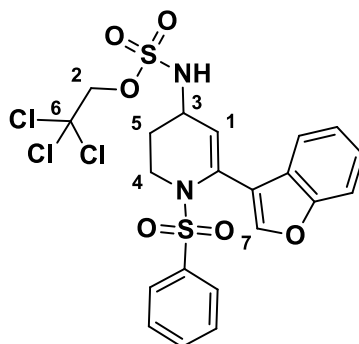
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : δ 7.88 – 7.81 (m, 2H, H_{Ar}), 7.70 – 7.38 (m, 7H, H_{Ar}), 6.86 (s, 1H, H_{Ar7}), 6.01 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H_1), 5.10 (sl, 1H, NH), 4.72 (s, 2H, H_2), 4.30 – 4.12 (m, 1H, H_3), 4.03 – 3.85 (m, 1H H_4), 3.73 – 3.51 (m, 1H, H_4), 2.09 – 1.86 (m, 2H, H_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 582.0089; mesuré : 582.0088

IR (cm^{-1}) : 3240 (ν N-H), 3145 (ν =C- H_{Aryl}), 2941 (ν C- H_{alkyl}), 1650 (ν C=C $_{\text{éthyl}}$), 1472 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1442 (δ - CH_2^-), 1361 (ν C-N), 1265 (ν C- O_{Aryl}), 1174 (ν S=O), 752 (ν C-Cl)

R_f : 0.28 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroéthyl (6-(benzofuran-3-yl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (179)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-(benzofuran-3-yl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (60 mg, 0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**69 mg, 70%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.62 (s, 1H, **H_{Ar7}**), 7.60 – 7.56 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.51 – 7.46 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.45 – 7.36 (m, 3H, **H_{Ar}**), 7.34 – 7.27 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.23 – 7.15 (m, 1H, **H_{Ar}**), 5.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, **H₁**), 4.69 – 4.65 (m, 1H, **NH**), 4.60 (s, 2H, **H₂**), 4.21 – 4.09 (m, 2H, **H₃** et **H₄**), 3.77 -3.69 (m, 1H, **H₄**), 2.02 – 1.83 (m, 2H, **H₅**)

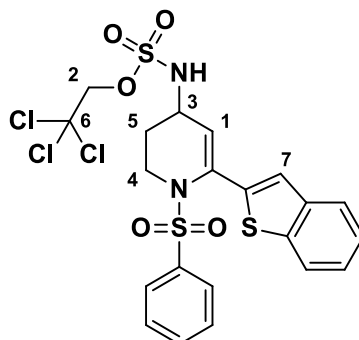
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 154.8 (O-**C^{IV}**), 145.8 (N-**C^{IV}**), 143.8 (**C_{Ar}**), 134.7 (S-**C^{IV}**), 133.2 (**C_{Ar}**), 128.9 (**2x C_{Ar}**), 127.3 (**2x C_{Ar}**), 126.2 (**C_{Ar}**), 124.7 (**C_{Ar}**), 123.1 (**C_{Ar}**), 120.3 (**C^{IV}**), 118.9 (**C^{IV}**), 114.8 (**C_{Ar}**), 111.6 (**C₁**), 95.9 (**C^{IV}₆**), 78.2 (**C₂**), 47.8 (**C₃**), 44.1 (**C₄**), 28.8 (**C₅**).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₂₁H₂₃Cl₃N₃O₆S₂ [M+NH₄]⁺: 582.0089; mesuré : 582.0088

IR (cm⁻¹) : 3378 (ν N-H), 3091 (ν =C-H_{Ar}), 2958 (ν C-H_{alkyl}), 1658 (ν C=C_{éthyl}), 1478 (ν C=C_{Ar}), 1448 (δ -CH₂-), 1363 (ν C-N), 1267 (ν C-O_{Ar}), 1180 (ν S=O), 750 (ν C-Cl)

R_f : 0.22 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroéthyl (6-(benzo[b]thiophèn-2-yl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (180)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec de la 6-(benzo[b]thiophèn-2-yl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (60 mg, 0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**36 mg, 36%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.66 – 7.48 (m, 7H, H_{Ar} + NH), 7.29 (s, 1H, H_{Ar7}), 6.16 (t, $J = 4.0$ Hz, H_1), 4.68 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H_2), 4.62 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H_2), 4.01 – 3.93 (m, 1H, H_3), 3.38 – 3.27 (m, 1H, H_4), 2.31 – 2.18 (m, 1H, H_4), 2.06 – 1.95 (m, 1H, H_5), 1.59 – 1.49 (m, 1H, H_5)

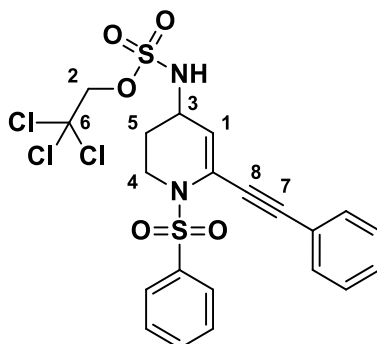
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 146.4 (N-C^{IV}), 139.1 ($\text{O}_2\text{S-C}^{\text{IV}}$), 137.8 (C^{IV}), 137.5 (C^{IV}), 133.5 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.7 (C_{Ar}), 128.0 ($\text{N-C}^{\text{IV}}\text{-C}^{\text{IV}}$), 127.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 (C_{Ar}), 125.9 (C_1), 94.3 (C_6), 78.1 (C_2), 46.3 (C_3), 23.1 (C_4), 19.2 (C_5).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 580.9575; mesuré : 580.9594

IR (cm^{-1}) : 3332 (v N-H), 3064 (v =C- H_{Aryl}), 2923 (v C- H_{alkyl}), 1513 (v C=C $_{\text{Aryl}}$), 1324 (v C-N), 1154 (v S=O), 750 (v C-Cl)

R_f : 0.36 (AcOEt/EP : 5/5)

2,2,2-trichloroethyl (6-(phenylethynyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate
(181)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec la 6-(phényléthynyl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (100 mg, 0.31 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**28 mg, 16%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.75 – 7.34 (m, 8H, H_{Ar}), 5.13 (sl, 1H, NH), 4.89 (, d, $J = 7.65$ Hz, 1H, H_1), 4.71 (s, 2H, H_2), 4.30 – 4.13 (m, 1H, H_3), 4.11 – 4.02 (m, 1H, H_4), 3.71 – 3.59 (m, 1H, H_4), 2.16 – 1.96 (m, 2H, H_5)

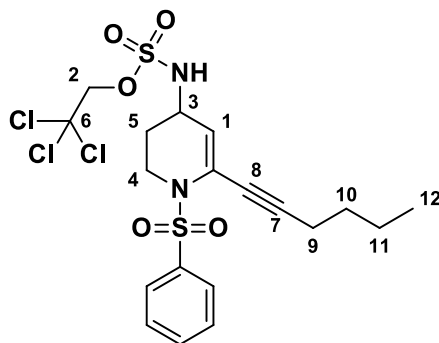
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 139.7 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}$), 133.2 (C_{Ar}), 131.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.5 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 129.2 (C_{Ar}), 129.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 124.5 (C^{IV}), 121.7 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 116.7 (C_1), 93.2 (C^{IV}_6), 93.0 (C^{IV}_7), 83.4 (C^{IV}_8), 78.6 (C_2), 47.6 (C_3), 42.9 (C_4), 28.9 (C_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 570.9693; mesuré : 570.9680

IR (cm^{-1}) : 3321 (ν N-H), 3174 (ν =C-H $_{\text{Aryl}}$), 2941 (ν C-H $_{\text{alkyl}}$), 1439 (δ -CH $_2$ -), 1345 (ν C-N), 1125 (ν S=O), 752 (ν C-Cl)

R_f : 0.22 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroéthyl (6-(hex-1-yn-1-yl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate
(182)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec la 6-(hex-1-yn-1-yl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (50 mg, 0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile marron (**56 mg, 60%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.89 – 7.87 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.62 – 7.57 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.55 – 7.50 (m, 2H, **H_{Ar}**), 5.41 (d, *J* = 2.75 Hz, **H₁**), 4.61 (s, 2H, **H₂**), 4.59 (s, 1H, **NH**), 4.15 – 4.09 (m, 1H, **H₃**), 4.06 – 4.00 (m, 1H, **H₄**), 3.57 – 3.50 (m, 1H, **H₄**), 2.26 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, **H₉**), 2.07 – 1.97 (m, 2H, **H₅**), 1.48 – 1.43 (m, 2H, **H₁₀**), 1.41 – 1.34 (m, 2H, **H₁₁**), 0.90 (t, *J* = 4.5 Hz, 3H, **H₁₂**).

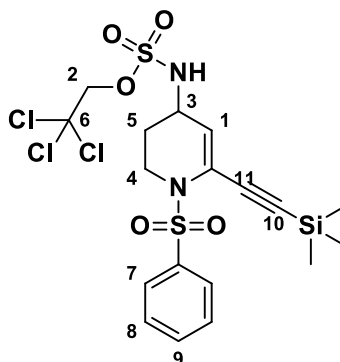
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 140.1 (**N-C^{IV}**), 133.0 (**C_{Ar}**), 128.9 (**2x C_{Ar}**), 127.3 (**2x C_{Ar}**), 124.9 (**S-C^{IV}**), 115.4 (**C₁**), 95.2 (**C^{IV}₆**), 93.3 (**C^{IV}₇**), 78.2 (**C₂**), 74.8 (**C^{IV}₈**), 47.6 (**C₃**), 42.7 (**C₄**), 30.0 (**C₅**), 29.1 (**C₁₀**), 22.0 (**C₁₁**), 19.0 (**C₉**), 13.5 (**C₁₂**).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₉H₂₇Cl₃N₃O₅S₂ [M+NH₄]⁺: 546.0448; mesuré : 546.0452

IR (cm⁻¹) : 3346 (ν N-H), 3187 (ν =C-H_{Ar}), 2978 (ν C-H_{alkyl}), 1445 (δ -CH₂-), 1350 (ν C-N), 1112 (ν S=O), 751 (ν C-Cl)

R_f : 0.37 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroéthyl 1-(phénylesulfonyl)-6-((triméthylsilyl)éthynyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (183)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec la 1-(phénylesulfonyl)-6-((triméthyl silyl)éthynyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (50 mg, 0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile marron (**76 mg, 80%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 5.59 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, **H₁**), 4.61 (s, 2H, **H₂**), 4.18 – 4.10 (m, 1H, **H₃**), 4.00 – 3.94 (m, 1H, **H₄**), 3.61 – 3.51 (m, 1H, **H₄**), 2.09 – 1.99 (m, 2H, **H₅**), 0.20 (s, 9H, **TMS**).

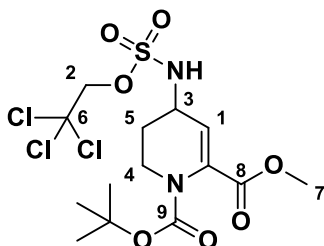
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 139.8 (**N-C^{IV}**), 133.1 (**C_{Ar}**), 129.0 (**2xC_{Ar}**), 127.4 (**2xC_{Ar}**), 124.2 (**S-C^{IV}**), 117.9 (**C₁**), 99.5 (**C₁₀**), 97.9 (**C₆**), 93.3 (**C₁₁**), 78.2 (**C₂**), 47.5 (**C₃**), 42.9 (**C₄**), 29.0 (**C₅**), -0.5 (**TMS**).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₈H₂₇Cl₃N₃O₅S₂Si [M+NH₄]⁺: 562.0221; mesuré : 562.0221

IR (cm⁻¹) : 3336 (ν N-H), 3071 (ν =C-H_{Ar}), 2923 (ν C-H_{alkyl}), 1608 (ν C=C_{Ar}), 1447 (δ -CH₂-), 1361 (ν C-N), 1178 (ν S=O), 754 (ν C-Cl)

R_f : 0.09 (AcOEt/EP : 1/9)

2,2,2-trichloroéthyl 1-(phénylsulfonyl)-6-((triméthylsilyl)éthynyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (184)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec la 1-tert-butyl 2-méthyl 5,6-dihydropyridine-1,2(4H)-dicarboxylate (388 mg, 1.61 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une gomme orange (**117 mg, 47%**).

Le substrat est récupéré pur à hauteur de 43% (166 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H₁**), 5.14 (d, *J* = 8.5 Hz, **NH**), 4.67 (s, 2H, **H₂**), 4.30 – 4.24 (m, 1H, **H₃**), 3.95 – 3.88 (m, 1H, **H₄**), 3.80 (s, 3H, **H₇**), 3.48 – 3.41 (m, 1H, **H₄**), 2.14 – 2.08 (m, 2H, **H₅**), 1.44 (s, 9H, **t-Bu**).

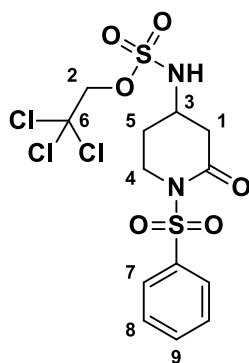
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 164.9 (**C^{IV}₈=O**), 152.1 (**C^{IV}₉=O**), 135.7 (**N-C^{IV}**), 115.3 (**C₁**), 93.3 (**C₆**), 82.7 (**C^{IV}-(CH₃)₃**), 78.2 (**C₂**), 52.4 (**C₇**), 47.5 (**C₃**), 40.6 (**C₄**), 30.1 (**C₅**), 27.9 (**C^{IV}-(CH₃)₃**).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₄H₂₂Cl₃N₃O₇S [M+H]⁺: 467.0207; mesuré : 467.0201

IR (cm⁻¹) : 3358 (ν N-H), 3213 (ν =C-H_{Aryl}), 2932 (ν C-H_{alkyl}), 1736 (ν C=O_{ester}), 1644 (ν C=C_{Aryl}), 1452 (δ -CH₂-), 1367 (ν C-N), 1150 (ν S=O), 754 (ν C-Cl)

R_f : 0.28 (AcOEt/EP : 2/8)

2,2,2-trichloroéthyl (2-oxo-1-(phénylesulfonyl)pipéridin-4-yl)sulfamate (185)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec le diphenyl (1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-2-yl) phosphate (4.18 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une huile jaune (**1.25 g, 63%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, **H_{Ar7}**), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H_{Ar9}**), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, **H_{Ar8}**), 5.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, **NH**), 4.62 (s, 2H, **H₂**), 4.25 – 4.15 (m, 1H, **H₄**), 3.99 – 3.90 (m, 1H, **H₃**), 3.86 – 3.76 (m, 1H, **H₄**), 2.82 (dd, *J* = 17.8, 5.9 Hz, 1H, **H₁**), 2.54 (dd, *J* = 17.8, 7.1 Hz, 1H, **H₁**), 2.36 – 2.25 (m, 1H, **H₅**), 2.19 – 2.07 (m, 1H, **H₅**).

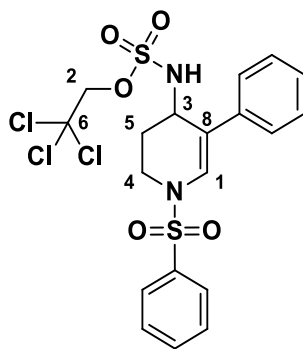
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 167.5 (**C^{IV}=O**), 138.2 (**S-C^{IV}**), 134.2 (**C_{Ar}**), 128.9 (**2x C_{Ar}**), 128.6 (**2x C_{Ar}**), 93.2 (**C^{IV}₆**), 78.2 (**C₂**), 48.2 (**C₃**), 43.0 (**C₄**), 40.0 (**C₁**), 29.2 (**C₅**).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₃H₁₆Cl₃N₂O₆S₂ [M+H]⁺: 464.9509; mesuré : 464.9509

IR (cm⁻¹) : 3324 (ν N-H), 3073 (ν =C-H_{Aryl}), 2960 (ν C-H_{alkyl}), 1682 (ν C=O_{Amide}), 1470 (δ -CH₂-), 1360 (ν C-N), 1084 (ν S=O), 750 (ν C-Cl)

R_f : 0.56 (AcOEt/EP : 4/6)

2,2,2-trichloroethyl (5-phenyl-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate (186)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec la 5-phényl-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (50 mg, 0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une poudre blanche (**66 mg, 74%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 – 7.83 (m, 2H, H_{Ar}), 7.69 – 7.59 (m, 3H, H_{Ar}), 7.43 – 7.29 (m, 6H, $\text{H}_1 + \text{H}_{\text{Ar}}$), 4.67 – 4.61 (m, 2H, $\text{NH} + \text{H}_3$), 4.48 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H_2), 4.29 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H_2), 3.95 – 3.90 (m, 1H, H_4), 3.22 – 3.15 (m, 1H, H_4), 2.50 – 2.41 (m, 1H, H_5), 1.79 – 1.70 (m, 1H, H_5)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 143.6 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 137.6 ($\text{C}^{\text{IV}}_8-\text{C}^{\text{IV}}$), 133.5 (C_{Ar}), 129.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.6 (C_1), 125.6 (C_{Ar}), 115.9 (C^{IV}_8), 93.3 (C_6), 77.8 (C_2), 47.4 (C_3), 38.4 (C_4), 26.6 (C_5)

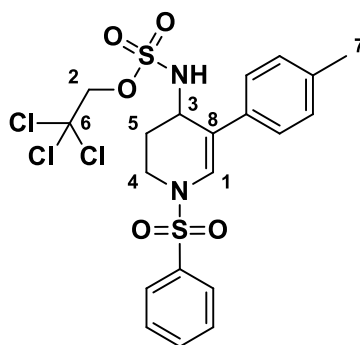
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 524.9873; mesuré : 524.9843

IR (cm^{-1}) : 3400 (v N-H), 3241 (v =C- H_{Aryl}), 2947, 2923 (v C- H_{alkyl}), 1609, 1516 (v C=C- Aryl), 1447 (δ - CH_2^-), 1330 (v C-N), 1175 (v S=O), 762 (v C-Cl)

T_f : 145°C

R_f : 0.24 (AcOEt/EP : 1/9)

2,2,2-trichloroéthyl (1-(phénylsulfonyl)-5-(*p*-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (187)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec la 1-(phénylsulfonyl)-5-(*p*-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (50 mg, 0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9 à 2/8) sous forme d'une huile jaune (**44 mg, 46%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 – 7.81 (m, 2H, H_{Ar}), 7.71 – 7.55 (m, 3H, H_{Ar}), 7.32 (s, 1H, H_1), 7.29 (s, 2H, H_{Ar}), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.65 – 4.57 (m, 1H, H_3), 4.48 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H_2), 4.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 4.25 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H_2), 3.98 – 3.88 (m, 1H, H_4), 3.24 – 3.10 (m, 1H, H_4), 2.52 – 2.42 (m, 1H, H_5), 2.37 (s, 3H, H_7), 1.85 – 1.66 (m, 1H, H_5)

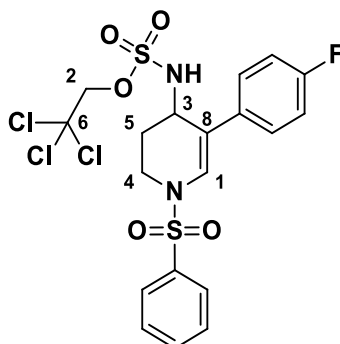
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 137.7 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 137.6 ($\text{C}^{\text{IV}}_8-\text{C}^{\text{IV}}$), 133.5 (C_{Ar}), 132.9 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{CH}_3$), 129.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 125.9 (C_1), 125.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 116.0 (C^{IV}_8), 93.3 (C_6), 77.7 (C_2), 47.5 (C_3), 38.4 (C_4), 27.5 (C_5), 21.0 (C_7)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 560.9849; mesuré : 560.9851

IR (cm^{-1}) : 3290 (ν N-H), 3072 (ν =C- H_{Aryl}), 2924 (ν C- H_{alkyl}), 1634 (ν C=C $_{\text{éthyl}}$), 1513 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1446 (δ - CH_2^-), 1355 (ν C-N), 1176 (ν S=O), 747 (ν C-Cl)

R_f : 0.13 (AcOEt/EP : 1/9)

2,2,2-trichloroethyl 5-(4-fluorophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)sulfamate
(188)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec la 5-(4-fluorophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une gomme blanche (**51 mg, 53%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.23 (s, 1H, H_1), 7.05 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.68 – 4.67 (m, 1H, NH), 4.58 – 4.54 (m, 1H, H_3), 4.51 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H_2), 4.35 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H_2), 3.92 – 3.87 (m, 1H, H_4), 3.28 – 3.10 (m, 1H, H_4), 2.47 – 2.41 (m, 1H, H_5), 1.78 – 1.69 (m, 1H, H_5)

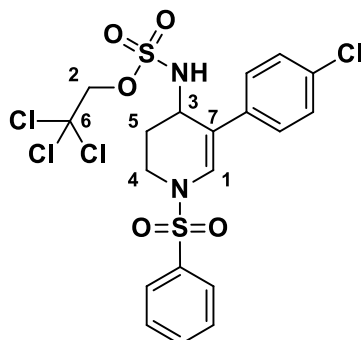
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 137.6 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 133.6 ($\text{C}^{\text{IV}}_8-\text{C}^{\text{IV}}$), 129.6 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{F}$), 127.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.9 (C_{Ar}), 126.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 116.2 (C_{Ar}), 116.0 (C_{Ar}), 115.0 (C^{IV}_8), 93.3 (C^{IV}_6), 77.8 (C_2), 47.6 (C_3), 38.4 (C_4), 27.6 (C_5)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 542.9706; mesuré : 542.9705

IR (cm^{-1}) : 3145 (ν N-H), 3046 (ν =C-H $_{\text{Aryl}}$), 2987 (ν C-H $_{\text{alkyl}}$), 1621 (ν C=C $_{\text{éthyl}}$), 1519 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1438 (δ -CH $_2$ -), 1347 (ν C-N), 1164 (ν S=O), 752 (ν C-Cl)

R_f : 0.16 (AcOEt/EP : 1/9)

2,2,2-trichloroéthyl (5-(4-chlorophényl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (189)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec la 5-(4-chlorophényl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (60 mg, 0.18 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une gomme blanche (**43 mg, 43%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.33 (s, 4H, **H_{Ar}**), 7.30 (s, 1H, **H₁**), 4.68 (d, *J* = 5.6 Hz, **NH**), 4.57 (m, 1H, **H₃**), 4.52 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, **H₂**), 4.39 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, **H₂**), 3.94 – 3.86 (m, 1H, **H₄**), 3.22 – 3.11 (m, 1H, **H₄**), 2.49 – 2.40 (m, 1H, **H₅**), 1.77 – 1.66 (m, 1H, **H₅**)

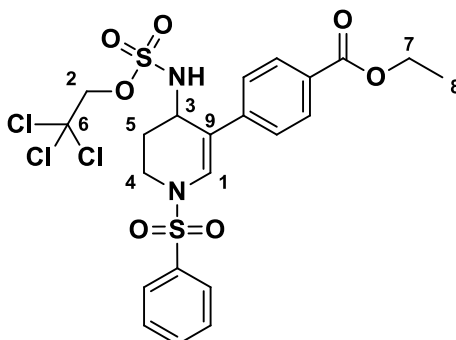
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 137.5 (S-**C^{IV}**), 134.4 (**C_{Ar}**), 133.6 (C^{IV}₇-**C^{IV}**), 133.5 (C^{IV}-Cl), 129.6 (2x**C_{Ar}**), 129.2 (2x**C_{Ar}**), 126.9 (2x**C_{Ar}**), 126.8 (**C₁**), 126.6 (2x**C_{Ar}**), 114.5 (C^{IV}₇), 93.2 (C^{IV}₆), 77.8 (**C₂**), 47.2 (**C₃**), 38.3 (**C₄**), 27.5 (**C₅**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₉H₁₈Cl₄N₂NaO₅S₂ [M+Na]⁺: 580.9303; mesuré : 580.9323

IR (cm⁻¹) : 3286 (ν N-H), 3072 (ν =C-H_{Aryl}), 2948 (ν C-H_{alkyl}), 1632 (ν C=C_{éthyl}), 1493 (ν C=C_{Aryl}), 1446 (δ -CH₂-), 1356 (ν C-N), 1173 (ν S=O), 751 (ν C-Cl)

R_f : 0.16 (AcOEt/EP : 1/9)

2,2,2-trichloroéthyl (5-(4-chlorophényl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (190)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec l'éthyl-4-(1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)benzoate (60 mg, 0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une gomme orange (**39 mg, 38%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.85 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.02 (s, 1H, **NH**), 4.72 (s, 1H, H_1), 4.71 – 4.66 (m, 1H, H_3), 4.58 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H_2), 4.46 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H_2), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_7), 4.00 – 3.92 (m, 1H, H_4), 3.26 – 3.16 (m, 1H, H_4), 2.56 – 2.48 (m, 1H, H_5), 1.83 – 1.74 (m, 1H, H_5), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_8).

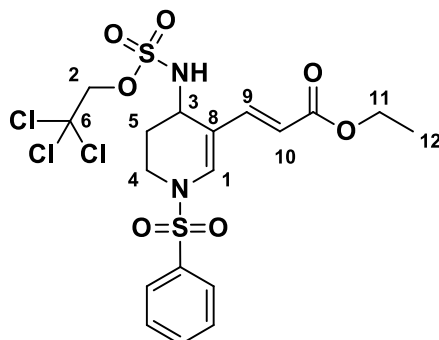
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.1 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 140.3 ($\text{C}^{\text{IV}}_9-\text{C}^{\text{IV}}$), 137.4 (S- C^{IV}), 133.7 (C_{Ar}), 130.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.3 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{C}=\text{O}$), 128.0 (C_1), 126.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 124.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 114.4 (C^{IV}_9), 93.3 (C_6), 78.6 (C_2), 61.0 (C_7), 47.0 (C_3), 38.4 (C_4), 28.3 (C_5), 14.3 (C_8).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 597.0085; mesuré : 597.0079

IR (cm^{-1}) : 3256 (ν N-H), 3167 (ν =C-H $_{\text{Aryl}}$), 2967 (ν C-H $_{\text{alkyl}}$), 1752 (ν C=O $_{\text{ester}}$), 1648 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1450 (δ -CH $_2$ -), 1354 (ν C-N), 1168 (ν S=O), 750 (ν C-Cl)

R_f : 0.45 (AcOEt/EP : 2/8)

(E)-ethyl 3-(1-(phenylsulfonyl)-4-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acrylate (191)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec l'éthyl-4-(1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)benzoate (0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile jaune (**33 mg, 35%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.83 – 7.80 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.69 – 7.65 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.60 – 7.56 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.33 (s, 1H, **H₁**), 7.21 (d, *J* = 16 Hz, 1H, **H₉**), 6.04 (d, *J* = 16 Hz, 1H, **H₁₀**), 4.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, **NH**), 4.46 (s, 2H, **H₂**), 4.37 – 4.34 (m, 1H, **H₃**), 4.18 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, **H₁₁**), 3.92 – 3.87 (m, 1H, **H₄**), 3.24 – 3.17 (m, 1H, **H₄**), 2.51 – 2.45 (m, 1H, **H₅**), 1.69 – 1.61 (m, 1H, **H₅**), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, **H₁₂**)

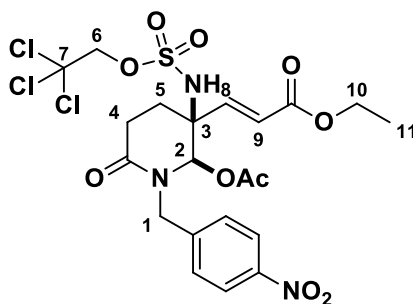
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 167.3 (**C^{IV}=O_{ester}**), 142.1 (**C₈**), 137.1 (**S-C^{IV}**), 135.6 (**C₁**), 134.0 (**C_{Ar}**), 129.8 (**2x C_{Ar}**), 127.0 (**2x C_{Ar}**), 114.4 (**C₉**), 112.1 (**C^{IV}₈**), 93.3 (**C₆**), 78.0 (**C₂**), 60.5 (**C₁₁**), 45.1 (**C₃**), 38.5 (**C₄**), 26.5 (**C₅**), 14.3 (**C₁₂**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₈H₂₂Cl₃N₂O₇S₂ [M+H]⁺: 546.9928; mesuré : 546.9921

IR (cm⁻¹) : 3256 (ν N-H), 3167 (ν =C-H_{Aryl}), 2967 (ν C-H_{alkyl}), 1752 (ν C=O_{ester}), 1648 (ν C=C_{Aryl}), 1622 (ν C=C_{éthylénique}), 1450 (δ -CH₂-), 1354 (ν C-N), 1168 (ν S=O), 750 (ν C-Cl)

R_f : 0.45 (AcOEt/EP : 2/8)

(E)-éthyl 3-((2R,3S)-2-acétoxy-1-(4-nitrobenzyl)-6-oxo-3-(((2,2,2-trichloroéthoxy)sulfonyl)amino) pipéridin-3-yl)acrylate (192)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec le (E)-éthyl 3-(1-(4-nitrobenzyl)-6-oxo-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)acrylate (0.17 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**91 mg, 87%**), et d'uniquement le composé *cis*.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **H_{Ar}**), 6.70 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, **H₉**), 6.22 (s, 1H, **H₂**), 5.79 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, **H₈**), 5.51 (s, 1H, **NH**), 5.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H₁**), 4.53 (s, 2H, **H₆**), 4.27 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H₁**), 4.18 – 4.11 (m, 2H, **H₁₀**), 2.78 – 2.71 (m, 1H, **H₅**), 2.64 – 2.51 (m, 2H, **H₅** + **H₄**), 2.38 – 2.29 (m, 1H, **H₄**), 2.12 (s, 3H, **CH₃**, acétate), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H₁₁**)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.6 (**C^{IV}=O_{ester}**), 168.6 (**C^{IV}=O_{acétate}**), 164.6 (**C^{IV}=O_{lactame}**), 147.7 (**C^{IV}-NO₂**), 143.2 (**C^{IV}**), 140.5 (**C₉**), 129.7 (**2x C_{Ar}**), 126.1 (**C₈**), 124.0 (**2x C_{Ar}**), 92.8 (**C₇**), 81.0 (**C₂**), 78.4 (**C₆**), 61.4 (**C₁₀**), 58.7 (**C₃**), 48.3 (**C₁**), 28.2 (**C₄**), 25.6 (**C₅**), 20.8 (**CH₃**, acétate), 14.1 (**C₁₁**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₂₁H₂₅Cl₃N₃O₁₀S [M+H]⁺: 616.0320; mesuré : 616.0322

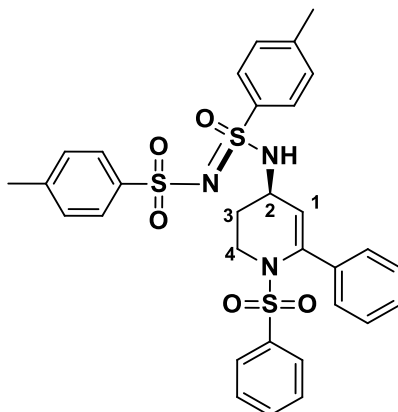
IR (cm⁻¹) : 3041 (ν N-H), 2941 (ν C-H_{alkyl}), 1735, 1716 (ν C=O_{ester}), 1624 (ν C=O), 1619 (ν C=C_{éthylénique}), 1547, 1340 (ν N=O), 1439 (δ -CH₂-), 1341 (ν C-N), 1180, 1149 (ν C-O), 1049 (ν S=O), 840 (ν C-Cl)

R_f : 0.31 (AcOEt/EP : 5/5)

Protocole H :

Dans un tube scellé et séché au préalable à l'étuve, du $\text{Rh}_2(\text{S-nta})_4$ (5 mg, 0.004 mmol, 0.02 éq.), du (-)-*N*-(*p*-toluènesulfonyl)-*p*-toluènesulfonimidamide (78 mg, 0.24 mmol, 1.2 éq.) et du tamis moléculaire 4Å (~100 mg) sont successivement ajoutés. Le tube est ensuite fermé avec un septum et purgé trois fois à l'argon. Le 1,1,2,2-tétrachloroéthane (0.75 mL) et le méthanol (0.25 mL) sont ajoutés, puis la solution résultante est refroidie à -78 °C et le bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzène (114 mg, 0.28 mmol, 1.4 éq.) est ajouté. La solution résultante est agitée pendant 3 jours à -35 °C. Après vérification CCM et retour à TA, le solvant est évaporé sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice pour conduire au produit pur désiré sous forme d'un unique diastéréoisomère (> 99 : 1).

4-méthyl-N-(oxo(((R)-6-phényl-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)amino)(*p*-tolyl)-l6-sulfanylidène)benzènesulfonamide (193)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec l'éthyl-4-(1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)benzoate (63 mg, 0.21 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8 à 5/5) sous forme d'une huile jaune (**116 mg, 90%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (t, J = 8.1 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.60 – 7.57 (m, 3H, H_{Ar}), 7.48 – 7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 – 7.22 (m, 7H, H_{Ar}), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H, NH), 5.28 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H_1), 3.96 – 3.85 (m, 2H, H_4), 3.57 – 3.50 (m, 1H, H_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3), 1.52 – 1.43 (m, 1H, H_3), 1.40 – 1.34 (m, 1H, H_3)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 145.0 (N-C^{IV}), 143.1 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 143.0 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 140.2 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 139.4 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 137.8 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 136.3 (C_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 129.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.7 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$), 127.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 116.4 (C_1), 46.5 (C_2), 44.3 (C_4), 28.0 (C_3), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 644.1318; mesuré : 644.1319

IR (cm^{-1}) : 3312 (ν N-H), 3065 (ν C-H $_{\text{Aryl}}$), 2963 (ν C-H $_{\text{alkyl}}$), 1443 (δ -CH $_2$ -), 1360 (ν C-N), 1084 (ν S=O)

$[\alpha]_D^{20}$ = -137.2 (c = 0.5 g. mL^{-1} , CHCl_3)

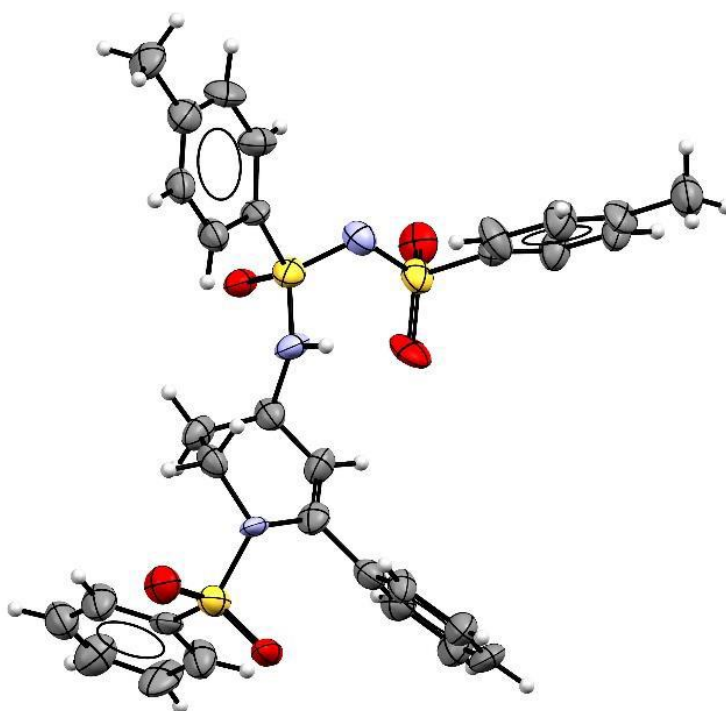
R_f : 0.11 (AcOEt/EP : 2/8)

Cristallographie :

Crystal Data for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_3$ (M = 621.77 g. mol^{-1}): monoclinic, space group P21 (no. 4), a = 5.9796(5) Å, b = 19.4448 (16) Å, c = 12.7256(10) Å, β = 98.697 (7)°, V = 1462.6 (2) Å 3 , Z = 2, T = 293 (2) K, $\mu(\text{MoK}\alpha)$ = 2.701 mm $^{-1}$, D_{calc} = 1.412 g. cm^{-3} , 13290 reflections measured ($3.51^\circ \leq \theta \leq 60.01^\circ$), 3518 unique (R_{int} = 0.099) which were used in all calculations. The final $R1$ was 0.092 ($I > 2\sigma(I)$) and $wR2$ was 0.2551 (all data). Flack = 0.03(3). The single-crystal X-ray diffraction was performed using Rigaku diffractometer constituted by a MM007 HF rotating-anode generator, delivering copper radiation through Osmic CMF confocal optics, and a Rapid II curved Image Plate detector, on very tiny acicular colourless crystalline sample. The data collection was driven by the CrystalClear 2.0 suite and processed using Fs_Process.

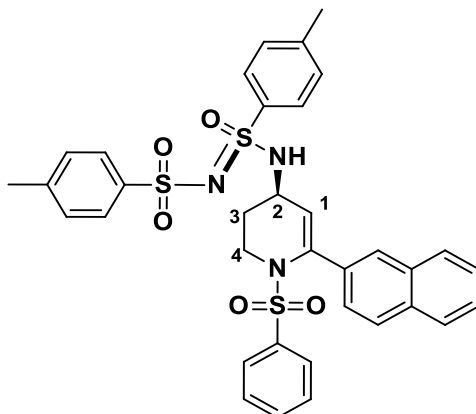
[5] The structure was solved by intrinsic phasing methods using SHELXT[6] and refined by a full-matrix least-squares procedure on F² in ShelXL.[7] All nonhydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. All hydrogen atoms were added at calculated positions, (except for the amine hydrogen) and refined by use of a riding model with isotropic displacement parameters based on the equivalent isotropic displacement parameter (U_{eq}) of the parent atom. Despite the weakness of the diffraction intensities (cut-off at 0.89 Å) and the incompleteness of the Bijvoet pairs, the enantiomer structurally elucidated is likely to be C₆ (R), S₂₃ (S).

The CIF for the crystal structure has been deposited with the CCDC and have been given the deposition number CCDC 1584973.



Ortep view of compound **193**. Ellipsoids are drawn at 30% of probability

4-méthyl-N-(((R)-6-(naphthalèn-2-yl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)amino)(oxo)(p-tolyl)-l6-sulfanylidène)benzènesulfonamide (194)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec la 6-(naphthalèn-2-yl)-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (62 mg, 0.18 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une gomme jaune (**121 mg, 90%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 - 7.67 (m, 8H, H_{Ar}), 7.57 - 7.45 (m, 5H, H_{Ar}), 7.44 - 7.36 (m, 3H, H_{Ar}), 7.28 - 7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 5.35 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_1), 4.01 - 3.85 (m, 2H, H_4), 3.62 - 3.51 (m, 1H, H_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3), 1.55 - 1.45 (m, 1H, H_3), 1.44 - 1.36 (m, 1H, H_3)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 145.1 (N-C^{IV}), 143.1 (C^{IV}), 143.0 (C^{IV}), 140.1 (C^{IV}), 139.5 (C^{IV}), 136.3 (C^{IV}), 135.4 (C^{IV}), 133.5 (C^{IV}), 133.1 (C_{Ar}), 132.8 (C^{IV}), 129.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.3 (C_{Ar}), 129.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.2 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.4 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 125.7 ($\text{N-C}^{\text{IV}}-\text{C}^{\text{IV}}$), 116.9 (C_1), 46.6 (C_2), 44.3 (C_4), 28.2 (C_3), 21.6 (CH_3), 21.4 (CH_3)

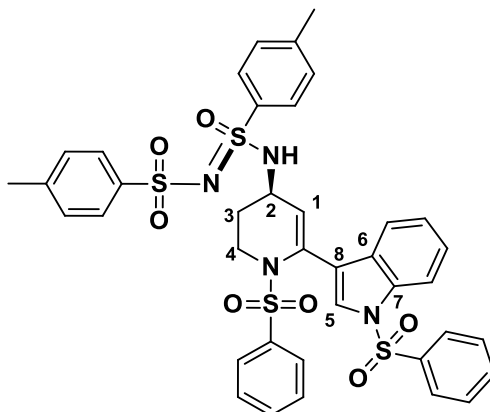
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 672.1655; mesuré : 672.1654

IR (cm^{-1}) : 3314 (ν N-H), 3078 (ν =C- H_{Aryl}), 2990 (ν C- H_{alkyl}), 1614 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1449 (δ - CH_2 -), 1378 (ν C-N), 1043 (ν S=O)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +21.11 ($c = 0.55$ g. mL^{-1} , CHCl_3).

R_f : 0.11 (AcOEt/EP : 2/8)

4-méthyl-N-(oxo(((R)-1-(phénylesulfonyl)-6-(1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-3-yl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)amino)(p-tolyl)-l6-sulfanylidène)benzènesulfonamide (195)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec le 1-(phénylesulfonyl)-3-(1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-2-yl)-1H-indole (75 mg, 0.16 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une gomme marron (**125 mg, 78%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 - 7.88 (m, 2H, H_{Ar}), 7.87 - 7.81 (m, 2H, H_{Ar}), 7.76 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_{Ar}), 7.60 (s, 1H, H_5), 7.55 - 7.31 (m, 7H, H_{Ar}), 7.28 - 7.19 (m, 6H, H_{Ar}), 7.15 - 7.07 (m, 2H, H_{Ar}), 6.25 - 6.10 (sl, 1H, NH), 5.36 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_1), 4.03 - 3.85 (m, 2H, H_4), 3.67 - 3.57 (m, 1H, H_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3), 1.62 - 1.53 (m, 1H, H_3), 1.50 - 1.40 (m, 1H, H_3)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 145.0 (N-C^{IV}), 143.0 (C^{IV}), 140.1 (C^{IV}), 138.9 (C^{IV}), 138.1 (C^{IV}), 136.2 (C^{IV}_7), 134.5 (C^{IV}), 134.0 (C^{IV}), 133.0 (C_{Ar}), 129.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.7 (C_{Ar}), 129.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.2 (C_{Ar}), 127.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 125.8 (C_5), 124.9 (C_6), 123.7 (N-C^{IV}_8), 120.5 (C_{Ar}), 120.0 (C_{Ar}), 116.4 (C_{Ar}), 113.4 (C_1), 46.4 (C_2), 43.9 (C_4), 28.3 (C_3), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3)

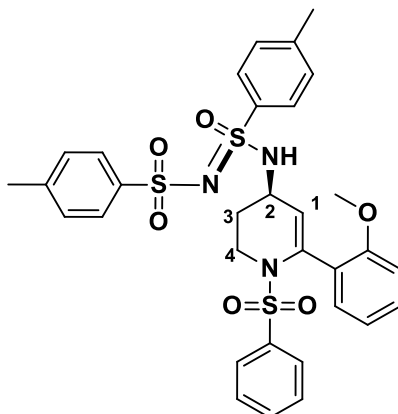
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 801.1539; mesuré : 801.1543

IR (cm^{-1}) : 3328 (ν N-H), 3067 (ν =C- H_{Aryl}), 2994 (ν C- H_{alkyl}), 1614 (ν C=C- Aryl), 1432 (δ - CH_2 -), 1348 (ν C-N), 1114 (ν S=O)

$[\alpha]_D^{20}$ = +23.64 ($c = 0.11$ g. mL^{-1} , CHCl_3).

R_f : 0.11 (AcOEt/EP : 2/8)

N-((((R)-6-(2-méthoxyphényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)amino)(oxo)(p-tolyl)-l6-sulfanylidène)-4-méthylbenzènesulfonamide (196)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec la 6-(2-méthoxyphényl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (62 mg, 0.19 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une gomme jaune (**121 mg, 93%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74-7.66 (m, 4H, H_{Ar}), 7.43-7.32 (m, 3H, H_{Ar}), 7.28-7.20 (m, 4H, H_{Ar}), 7.18-7.04 (m, 4H, H_{Ar}), 6.86-6.81 (m, 1H, H_{Ar}), 6.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.83 (d, $J = 8$ Hz, 1H, NH), 5.05 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H_1), 3.98 - 3.85 (m, 2H, H_4), 3.53 - 3.38 (m, 4H, $\text{H}_2 + \text{OMe}$), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3), 1.59 - 1.52 (m, 1H, H_3), 1.49 - 1.40 (m, 1H, H_3),

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 157.0 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-OMe}$), 145.0 (N-C^{IV}), 143.0 (C^{IV}), 140.2 (C^{IV}), 139.6 (C^{IV}), 136.3 (C^{IV}), 132.3 (S-C^{IV}), 132.3 (C_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 130.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.9 (C_{Ar}), 129.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.5 (C_{Ar}), 127.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 120.0 (C_{Ar}), 115.1 ($\text{N-C}^{\text{IV}}\text{-C}^{\text{IV}}$), 110.0 (C_1), 55.0 (OMe), 46.5 (C_2), 43.2 (C_4), 29.4 (C_3), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3)

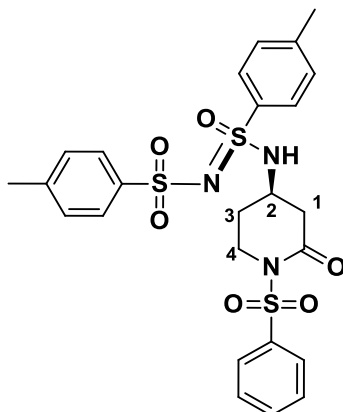
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 652.1604; mesuré : 652.1605

IR (cm^{-1}) : 3412 (ν N-H), 3098 (ν =C- H_{Aryl}), 2932 (ν C- H_{alkyl}), 1609 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1447 (δ -CH $_2$ -), 1352 (ν C-N), 1240 (ν C-O $_{\text{Aryl}}$), 1071 (ν S=O)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -37.4 ($c = 1$ g.mL $^{-1}$, CHCl_3).

R_f : 0.11 (AcOEt/EP : 2/8)

4-méthyl-N-(oxo(((R)-2-oxo-1-(phénylsulfonyl)pipéridin-4-yl)amino)(p-tolyl)-l6-sulfanylidène)benzènesulfonamide (197)



Synthétisé en suivant le protocole général H, avec le diphenyl (1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-2-yl) phosphate (63 mg, 0.21 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une gomme marron (**72 mg, 64%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H ; H_{Ar}), 7.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_{Ar}), 7.65 – 7.60 (m, 1H, H_{Ar}), 7.54 – 7.50 (m, 3H, H_{Ar}), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.28 – 7.24 (m, 3H, H_{Ar}), 5.68 – 5.57 (m, 1H, NH), 3.93 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, H_4), 2.45 – 2.43 (m, 4H, $\text{CH}_3 + \text{H}_2$), 2.41 (s, 3H, CH_3), 1.95 – 1.88 (m, 2H, H_1), 1.83 – 1.75 (m, 2H, H_3)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.2 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 145.0 (C^{IV}), 143.1 (C^{IV}), 140.1 (C^{IV}), 139.1 (C^{IV}), 133.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.1 (C_{Ar}), 128.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.0 (C^{IV}), 126.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 47.0 (C_2), 34.1 (C_4), 23.3 (C_3), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 20.4 (C_1)

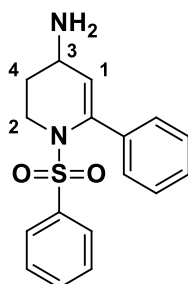
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 562.117; mesuré : 562.116

IR (cm^{-1}) : 3312 (v N-H), 3094 (v =C- H_{Aryl}), 2978 (v C- H_{alkyl}), 1680 (v C=O $_{\text{Amide}}$), 1440 (δ - CH_2 -), 1387 (v C-N), 1097 (v S=O)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +127.54 ($c = 1 \text{ g.mL}^{-1}$, CHCl_3).

R_f : 0.11 (AcOEt/EP : 2/8)

6-phényl-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-amine (198)

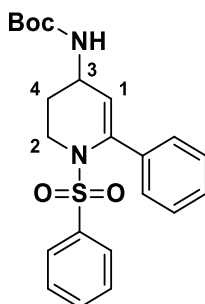


A une solution de 2,2,2-trichloroéthyl (6-phényl-1-(phénylesulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (93 mg, 0.177 mmol, 1 éq.) dans du méthanol/AcOH (1.1 mL / 1.1 mL), du Zn/Cu (114 mg, 0.885 mmol, 5 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité 24 heures à TA. Après filtration sur célite® et rinçage au MeOH, ce dernier est évaporé partiellement. Le résidu est repris sous argon avec une solution de méthanol (2.7 mL) et de chlorure d'acétyle (0.19 mL). Le milieu réactionnel est agité 24 heures à TA, puis est évaporé sous vide. Après purification par chromatographie flash sur colonne de silice (DCM / MeOH/NH₄OH : 95 / 5 / 0.5), le produit pur est obtenu sous forme d'une huile jaune (**15 mg, 26%**), mais peu instable et s'est dégradé rapidement.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H_{Ar}), 7.38 – 7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 5.24 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H₁), 4.60 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH₂), 4.25 – 4.06 (m, 2H, H₂ et H₃), 3.84 – 3.80 (m, 1H, H₂), 1.90 – 1.75 (m, 2H, H₄)

R_f : 0.30 (DCM/MeOH/NH₄OH : 95/5/0.5)

tert-butyl (6-phényl-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)carbamate (199)



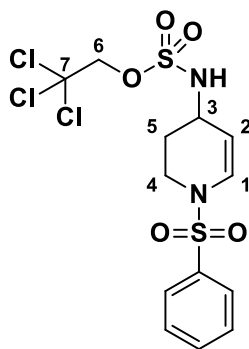
A une solution de 2,2,2-trichloroéthyl (6-phényl-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (93 mg, 0.177 mmol, 1 éq.) dans du méthanol/AcOH (1.1 mL / 1.1 mL), du Zn/Cu (114 mg, 0.885 mmol, 5 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité 24 heures à TA. Après filtration sur célite® et rinçage au MeOH, ce dernier est évaporé partiellement. Le résidu est repris sous argon avec une solution de méthanol (2.7 mL) et de chlorure d'acétyle (0.19 mL). Le milieu réactionnel est agité 24 heures à TA, puis est évaporé sous vide. Le résidu est immédiatement repris dans un mélange DCM / H₂O (1.4 mL / 1.4 mL). Puis du K₂CO₃ (245 mg, 1.77 mmol, 10 éq.), du TBAI (7 mg, 0.018 mmol, 0.1 éq.) et du Boc₂O (77 mg, 0.354 mmol, 2 éq.). Le mélange est agité vigoureusement 24 h à TA, puis est traité avec une solution saturée de NaHCO₃, extrait au DCM (3 fois). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après purification par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt/EP : 4/6), le produit pur est obtenu sous forme d'une huile orange (**49 mg, 68%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.96 – 7.88 (m, 5H, H_{Ar}), 7.63 – 7.57 (m, 3H, H_{Ar}), 7.57 – 7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 5.26 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₁), 4.80 (sl, 1H, NH), 4.00 – 3.88 (m, 1H, H₃), 3.24 – 3.13 (m, 2H, H₂), 1.89 – 1.72 (m, 2H, H₄), 1.38 (s, 9H, H_{Boc})

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.4 (C^{IV}=O_{Boc}), 144.0 (S-C^{IV}), 139.8 (N-C^{IV}), 136.7 (N-C^{IV}-C^{IV}), 133.4 (C_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 129.0 (2x C_{Ar}), 128.7 (2x C_{Ar}), 128.0 (2x C_{Ar}), 127.0 (2x C_{Ar}), 126.9 (C₁), 76.6 (C^{IV}_{tBu}), 42.1 (C₃), 40.6 (C₂), 33.4 (C₄), 28.2 (3xCH₃_{tBu})

R_f : 0.48 (AcOEt/EP : 4/6)

2,2,2-trichloroéthyl (1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (200)

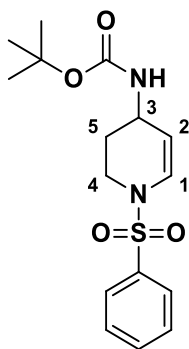


Synthétisé en suivant le protocole général H, avec la 2,2,2-trichloroéthyl (2-oxo-1-(phénylsulfonyl)pipéridin-4-yl)sulfamate (150 mg, 0.32 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une gomme jaune (**51 mg, 35%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 – 8.06 (m, 2H, H_{Ar}), 7.70 – 7.63 (m, 3H, H_{Ar}), 5.90 – 5.87 (m, 1H, H_1), 4.41 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, NH), 4.24 – 4.19 (m, 1H, H_2), 3.95 (s, 2H, H_6), 3.86 – 3.75 (m, 1H, H_3), 2.96 – 2.73 (m, 1H, H_4), 2.64 – 2.48 (m, 1H, H_4), 2.41 – 2.27 (m, 1H, H_5), 2.11 – 2.01 (m, 1H, H_5)

R_f : 0.40 (AcOEt/EP : 5/5)

tert-butyl (1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)carbamate (201)

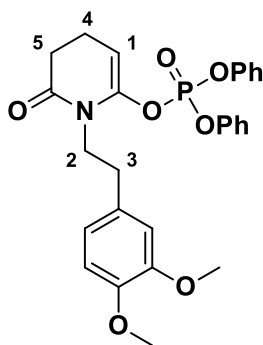


A une solution de 2,2,2-trichloroéthyl (1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridin-4-yl)sulfamate (30 mg, 0.067 mmol, 1 éq.) dans du méthanol/AcOH (1.1 mL / 1.1 mL), du Zn/Cu (43 mg, 0.335 mmol, 5 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité 24 heures à TA. Après filtration sur célite® et rinçage au MeOH, ce dernier est évaporé partiellement. Le résidu est repris sous argon avec une solution de méthanol (1 mL) et de chlorure d'acétyle (0.10 mL). Le milieu réactionnel est agité 24 heures à TA, puis est évaporé sous vide. Le résidu est immédiatement repris dans un mélange DCM / H₂O (0.8 mL / 0.8 mL). Puis du K₂CO₃ (93 mg, 0.67 mmol, 10 éq.), du TBAI (2 mg, 0.0067 mmol, 0.1 éq.) et du Boc₂O (29 mg, 0.134 mmol, 2 éq.). Le mélange est agité vigoureusement 24 h à TA, puis est traité avec une solution saturée de NaHCO₃, extrait au DCM (3 fois). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après purification par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt/EP : 4/6), le produit pur est obtenu sous forme d'une huile orange (**49 mg, 20%**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.94 – 7.89 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.54 – 7.48 (m, 3H, **H_{Ar}**), 5.88 – 5.80 (m, 1H, **H₁**), 5.15 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, **NH**), 4.26 – 4.19 (m, 1H, **H₂**), 3.88 – 3.74 (m, 1H, **H₃**), 2.98 – 2.75 (m, 1H, **H₄**), 2.66 – 2.49 (m, 1H, **H₄**), 2.42 – 2.34 (m, 1H, **H₅**), 2.15 – 2.09 (m, 1H, **H₅**), 1.48 (s, 9H, **H_{Boc}**)

R_f : 0.39 (AcOEt/EP : 4/6)

1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-2-yl diphenyl phosphate (202)

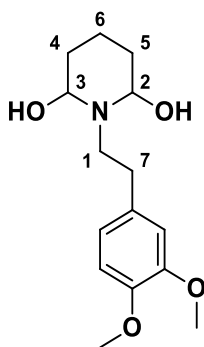


A une solution de 1-(3,4-diméthoxyphénéthyl)pipéridine-2,6-dione (500 mg, 1.80 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (9 mL) sous argon, une solution de NaHMDS 1M dans le THF (2.0 mL, 1.98 mmol, 1.2 éq.) est additionnée goutte à goutte à -78°C. La solution résultante est agitée 1 h à -78°C, puis du chlorure de diphenylphosphoryle (0.41 mL, 1.98 mmol, 1.2 éq.) est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à -78°C. Après retour à TA, ce dernier est hydrolysé (20 mL NH₄Cl saturée), extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (20 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide. Le produit peu instable n'est pas purifié, et engagé tel quel.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.51 – 7.30 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.21 (dd, *J* = 14.2, 8.0 Hz, 3H, **H_{Ar}**), 6.91 – 6.84 (m, 5H, **H_{Ar}**), 6.81 – 6.62 (m, 5H, **H_{Ar}**), 5.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H₁**), 3.86 – 3.78 (m, 2H, **H₂**), 3.75 (s, 3H, **OMe**), 3.72 (s, 3H, **OMe**), 2.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H, **H₃ + H₅**), 1.85 – 1.71 (m, 2H, **H₄**)

R_f : 0.35 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-ethoxypiperidin-2-one (203)



A une solution de 1-(3,4-diméthoxyphénéthyl)pipéridine-2,6-dione (500 mg, 1.80 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol (20 mL), du NaBH₄ (307 mg, 8.10 mmol, 4.5 éq.) est ajouté par portion à TA. Le milieu réactionnel est agité 1 h à TA, puis une solution de HCl.EtOH 6M (4.1 mL) est ajouté goutte à goutte et la solution résultante est agitée pendant 16 h à TA. Le milieu est finalement hydrolysé avec une solution de KOH 6M dans l'éthanol/H₂O. Le milieu est filtré, puis évaporé sous vide. Le résidu est repris dans le DCM et l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite au DCM (3 x 20 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (20 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide. Après purification par chromatographie flash sur colonne de silice (DCM/MeOH : 95/5), le produit pur est obtenu sous forme d'un solide blanchâtre (**316 mg, 63%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 6.77 – 6.69 (m, 2H, **H_{Ar}**), 5.54 (sl, 1H, **OH**), 3.87 (s, 3H, **OMe**), 3.86 (s, 3H, **OMe**), 3.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, **H₂ + H₃**), 3.53 – 3.48 (m, 2H, **H₁**), 2.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, **H₇**), 2.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H₄**), 1.91 (sl, 1H, **OH**), 1.77 – 1.69 (m, 2H, **H₅**), 1.62 – 1.51 (m, 2H, **H₆**)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 149.0 (**C^{IV}-OMe**), 147.7 (**C^{IV}-OMe**), 131.3 (**C^{IV}**), 120.6 (**C_{Ar}**), 111.9 (**C_{Ar}**), 111.4 (**C_{Ar}**), 62.1 (**C₂ + C₃**), 56.0 (**OMe**), 55.9 (**OMe**), 40.6 (**C₁**), 36.0 (**C₇**), 35.2 (**C₄**), 31.9 (**C₅**), 21.6 (**C₆**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₅H₂₇NO₄ [M+H]⁺: 282.1699; mesuré : 282.1701

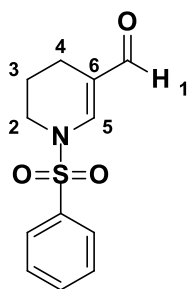
IR (cm⁻¹) : 3420 (ν O-H), 3025 (ν =C-H_{Ar}yl), 2942 (ν C-H_{alk}yl), 1448 (δ -CH₂-), 1249 (ν C-O_{Ar}yl)

R_f : 0.33 (DCM/MeOH : 95/5)

Protocole général I : formylation

Du POCl₃ (5 éq.) est ajouté à du DMF (1 mL/0.75 mmol de substrat) sous argon, et est agité deux heures à température ambiante. Une solution de l'énamide correspondant (1 éq.) dans le DMF (1 mL/0.75 mmol de substrat) est ensuite ajoutée goutte à goutte à 0°C. La solution est alors agitée deux heures à 60°C. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est traité à l'eau distillée, puis à NaOH 4M jusqu'à pH ~8 - 9. La phase aqueuse est alors extraite à l'AcOEt (3 fois), puis la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie flash pour conduire au produit désiré.

1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (204)



Synthétisé en suivant le protocole général I, avec la 1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (500 mg, 2.25 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre jaune clair (**468 mg, 83%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.29 (s, 1H, **H₁**), 7.90 – 7.75 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.73 – 7.64 (m, 2H, **H₅ + H_{Ar}**), 7.63 – 7.55 (m, 2H, **H_{Ar}**), 3.57 – 3.38 (m, 2H, **H₂**), 2.20 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, **H₄**), 1.80 - 1.74 (m, 2H, **H₃**)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 190.0 (**C=O_{aldéhyde}**), 144.1 (**C₅**), 137.2 (**S-C^{IV}**), 133.9 (**C_{Ar}**), 129.6 (**2x C_{Ar}**), 127.1 (**2x C_{Ar}**), 121.3 (**C₆**), 44.4 (**C₂**), 19.8 (**C₄**), 17.8 (**C₃**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₂H₁₄NO₃S [**M+H**]⁺: 252.0688, mesuré : 252.0689

IR (cm⁻¹) : 3084 (ν =C-H_{Aryl}), 2947 (ν C-H_{alkyl}), 1705 (ν C=O_{Aldéhyde}), 1612 (ν C=C_{Aryl}), 1440 (δ -CH₂-), 1353 (ν C-N), 1069 (ν S=O)

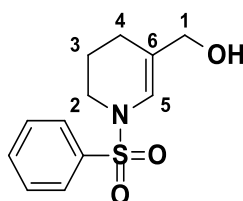
R_f : 0.40 (AcOEt/EP : 5/5)

T_f : 104 - 105°C

Protocole général J : Réduction d'aldéhyde

A une solution de l'aldéhyde correspondant (1 éq.) dans le méthanol (5 mL/0.20 mmol de substrat), du NaBH₄ (1.5 éq) est ajouté puis le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le solvant est évaporé, et le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3 fois), et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie flash pour conduire au produit désiré.

(1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)méthanol (205)



Synthétisé en suivant le protocole général J, avec le 1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (390 mg, 1.49 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une poudre brun clair (**419 mg, quantitatif**).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.88 – 7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 7.64 – 7.44 (m, 3H, H_{Ar}), 6.74 (s, 1H, H₅), 4.03 (s, 2H, H₁), 3.43 – 3.26 (m, 2H, H₂), 2.10 – 1.92 (m, 2H, H₄), 1.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H₃), 1.26 (s, 1H, OH)

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) δ : 138.0 (S-C^{IV}), 132.8 (C_{Ar}), 129.1 (2x C_{Ar}), 126.9 (2x C_{Ar}), 122.2 (C₅), 119.9 (C₆), 65.7 (C₁), 43.6 (C₂), 22.2 (C₄), 20.8 (C₃)

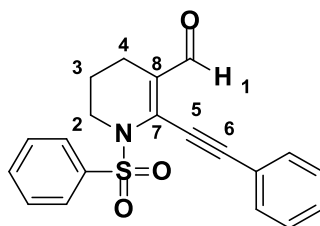
HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₂H₁₆NO₃S [M+H]⁺: 254.0772; mesuré : 254.0773

IR (cm⁻¹) : 3642 (ν O-H), 3072 (ν =C-H_{Ar}), 2948 (ν C-H_{alkyl}), 1612 (ν C=C_{Ar}), 1440 (δ -CH₂-), 1353 (ν C-N), 1069 (ν S=O)

T_f : 89 - 90°C

R_f : 0.29 (AcOEt/EP : 5/5)

2-(phényléthynyl)-1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (206)



Synthétisé en suivant le protocole général I, avec la 6-phényl-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (100 mg, 0.31 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une poudre blanche (**51 mg, 47%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.16 (s, 1H, H_1), 7.94 – 7.89 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62 – 7.56 (m, 1H, H_{Ar}), 7.52 – 7.35 (m, 7H, H_{Ar}), 3.95 – 3.87 (m, 2H, H_2), 2.36 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_4), 1.96 – 1.85 (m, 2H, H_3)

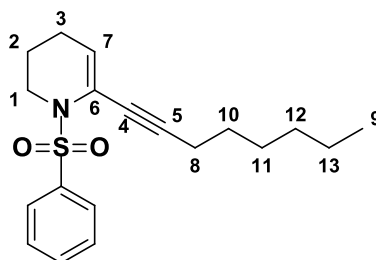
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 191.3 ($\text{C}=\text{O}_{\text{aldéhyde}}$), 139.9 (C_7), 136.1 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 133.3 (C_{Ar}), 131.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.9 (C_{Ar}), 129.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.6 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 (C_8), 127.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 121.1 ($\text{C}_6-\text{C}^{\text{IV}}$), 102.0 (C_6), 79.8 (C_5), 46.9 (C_2), 20.8 (C_3), 20.7 (C_4)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 352.1001, mesuré : 352.1002

IR (cm^{-1}) : 3049 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2950 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 2125 ($\nu-\text{C}\equiv\text{C}-$), 1710 ($\nu=\text{C}=\text{O}_{\text{aldéhyde}}$), 1618 ($\nu=\text{C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1442 ($\delta-\text{CH}_2-$), 1350 ($\nu=\text{C}-\text{N}$), 1070 ($\nu=\text{S}=\text{O}$)

R_f : 0.59 (AcOEt/EP : 3/7)

6-(oct-1-yn-1-yl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (207)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec la 1 - octyne (0.31 mL, 2.12 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile marron (**343 mg, 53%**).

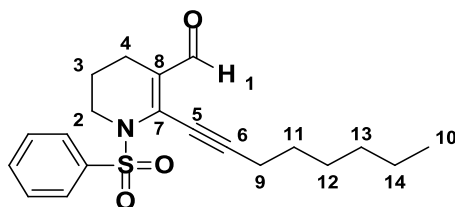
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 – 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60 – 7.39 (m, 3H, H_{Ar}), 5.54 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, H_7), 3.81 – 3.58 (m, 2H, H_1), 2.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H_3), 2.07 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_8), 1.67 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_2), 1.54 – 1.18 (m, 8H, $\text{H}_{10} + \text{H}_{11} + \text{H}_{12} + \text{H}_{13}$), 0.95 – 0.74 (m, 3H, H_9)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 332.1606, mesuré : 332.1604

IR (cm^{-1}) : 3050 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2978 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 2152 ($\nu-\text{C}\equiv\text{C}-$), 1613 ($\nu=\text{C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1441 ($\delta-\text{CH}_2-$), 1325 ($\nu=\text{C}-\text{N}$), 1064 ($\nu=\text{S}=\text{O}$)

R_f : 0.35 (AcOEt/EP : 2/8)

2-(oct-1-yn-1-yl)-1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (208)



Synthétisé en suivant le protocole général I, avec la 6-(oct-1-yn-1-yl)-1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (340 mg, 1.12 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une poudre orange (**283 mg, 70%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.99 (s, 1H, H_1), 7.92 – 7.85 (m, 2H, H_{Ar}), 7.65 – 7.60 (m, 1H, H_{Ar}), 7.58 – 7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 3.91 – 3.84 (m, 2H, H_2), 2.35 – 2.29 (m, 4H, $\text{H}_9 + \text{H}_{11}$), 1.90 – 1.83 (m, 2H, H_4), 1.52 – 1.46 (m, 2H, H_3), 1.37 – 1.23 (m, 6H, $\text{H}_{12} + \text{H}_{13} + \text{H}_{14}$), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_{10})

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 191.8 ($\text{C}=\text{O}_{\text{aldéhyde}}$), 140.4 (C_7), 136.7 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 133.2 (C_{Ar}), 129.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.9 (C_8), 105.0 (C_6), 71.4 (C_5), 46.7 (C_2), 31.2 (C_{13}), 28.7 (C_{12}), 27.7 (C_3), 22.4 (C_{14}), 20.9 (C_4), 20.5 (C_{11}), 19.8 (C_9), 14.0 (C_{10})

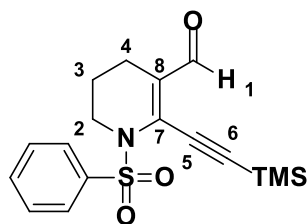
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.1627, mesuré : 360.1628

IR (cm^{-1}) : 3124 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2987 ($\nu\text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 2109 ($\nu-\text{C}\equiv\text{C}-$), 1702 ($\nu\text{ C}=\text{O}_{\text{Aldéhyde}}$), 1608 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1439 ($\delta-\text{CH}_2-$), 1347 ($\nu\text{ C}-\text{N}$), 1069 ($\nu\text{ S}=\text{O}$)

T_f : 91°C

R_f : 0.35 (AcOEt/EP : 2/8)

1-(phénylsulfonyl)-2-((triméthylsilyl)éthynyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (209)



Synthétisé en suivant le protocole général I, avec la 1-(phénylsulfonyl)-6-((triméthylsilyl) éthynyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (1.49 g, 4.66 mmol), sans traitement basique pour ne pas déprotéger l'alcyne. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile orange (**1.45 g, 89%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.07 (s, 1H, H_1), 8.00 – 7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.69 – 7.63 (m, 1H, H_{Ar}), 7.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 2H, H_2), 2.33 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_4), 1.89 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_3), 0.25 (s, 9H, TMS)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 191.7 ($\text{C}=\text{O}_{\text{aldéhyde}}$), 140.0 (C_7), 135.6 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 133.3 (C_{Ar}), 129.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.4 (C_8), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 109.9 (C_6), 93.6 (C_5), 46.7 (C_2), 20.8 (C_3), 20.6 (C_4), 0.0 (TMS)

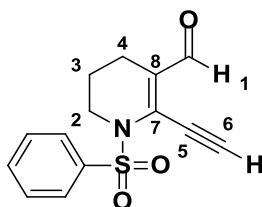
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348.1084, mesuré : 348.1089

IR (cm^{-1}) : 3105 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2945 ($\nu\text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 2158 ($\nu\text{ -C}\equiv\text{C-}$), 1716 ($\nu\text{ C}=\text{O}_{\text{Aldéhyde}}$), 1609 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1442 ($\delta\text{ -CH}_2\text{-}$), 1348 ($\nu\text{ C-N}$), 1069 ($\nu\text{ S=O}$)

T_f : 82 - 83°C

R_f : 0.26 (AcOEt/EP : 1/9)

2-éthynyl-1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (210)



Synthétisé en suivant le protocole général I, avec la 1-(phénylsulfonyl)-6-((triméthylsilyl) éthynyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (220 mg, 0.69 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une poudre jaune (**112 mg, 59%**).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.06 (s, 1H, H_1), 7.97 – 7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.69 – 7.61 (m, 1H, H_{Ar}), 7.61 – 7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 3.86 – 3.78 (m, 2H, H_2), 3.65 (s, 1H, H_6), 2.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_4), 1.86 1.80 (m, 2H, H_3)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 191.3 ($\text{C}=\text{O}_{\text{aldéhyde}}$), 139.6 (C_7), 133.5 (C_{Ar}), 129.6 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 129.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.3 (C_8), 90.3 (C_5), 73.5 (C_6), 46.6 (C_2), 20.6 (C_3), 20.6 (C_4)

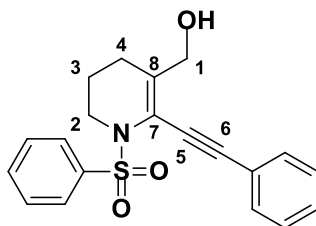
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 276.0688, mesuré : 276.0688

IR (cm^{-1}) : 3321 ($\nu \equiv \text{C}-\text{H}$), 3089 ($\nu = \text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2947 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 2120 ($\nu -\text{C}\equiv\text{C}-$), 1709 ($\nu \text{ C}=\text{O}_{\text{aldéhyde}}$), 1614 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1442 ($\delta -\text{CH}_2-$), 1350 ($\nu \text{ C}-\text{N}$), 1070 ($\nu \text{ S}=\text{O}$)

T_f : 114-115°C

R_f : 0.17 (AcOEt/EP : 2/8)

(2-(phényléthynyl)-1-(phénysulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)méthanol (211)



Synthétisé en suivant le protocole général J, avec le 2-(phényléthynyl)-1-(phénysulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (38 mg, 0.108 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile jaune (**24 mg, 63%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.95 – 7.79 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.57 – 7.49 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.47 – 7.40 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.39 – 7.27 (m, 5H, **H_{Ar}**), 4.41 (s, 2H, **H₁**), 3.82 – 3.65 (m, 2H, **H₂**), 2.33 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, **H₄**), 1.90 – 1.75 (m, 2H, **H₃**), 1.60 (s, 1H, **OH**)

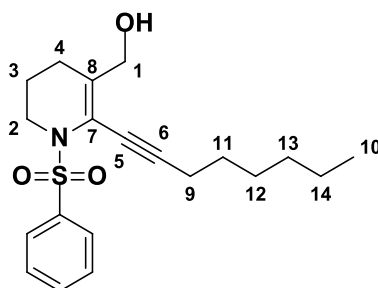
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 140.8 (S-**C^{IV}**), 133.7 (**C₈**), 132.5 (**C_{Ar}**), 131.4 (2x**C_{Ar}**), 128.8 (2x**C_{Ar}**), 128.7 (**C_{Ar}**), 128.3 (2x**C_{Ar}**), 127.2 (2x**C_{Ar}**), 122.3 (**C₇**), 118.2 (**C₆-C^{IV}**), 95.6 (**C₆**), 82.4 (**C₅**), 64.3 (**C₁**), 46.0 (**C₂**), 25.2 (**C₄**), 21.9 (**C₃**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₂₀H₂₀NO₃S [M+H]⁺: 354.1158, mesuré : 354.1158

IR (cm⁻¹) : 3512 (ν O-H), 3047 (ν =C-H_{Ar}yl), 2973 (ν C-H_{alk}yl), 2109 (ν -C≡C-), 1617 (ν C=C_{Ar}yl), 1438 (δ -CH₂-), 1347 (ν C-N), 1065 (ν S=O)

R_f : 0.53 (AcOEt/EP : 5/5)

(2-(oct-1-yn-1-yl)-1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)méthanol (212)



Synthétisé en suivant le protocole général J, avec le 2-(oct-1-yn-1-yl)-1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (280 mg, 0.779 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/8) sous forme d'une huile orange (**95 mg, 34%**).

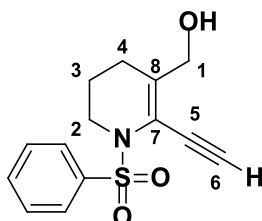
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 – 7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58 – 7.39 (m, 3H, H_{Ar}), 4.26 (s, 1H, H_1), 3.68 - 3.62 (m, 2H, H_2), 2.34 – 2.04 (m, 4H, $\text{H}_9 + \text{H}_{11}$), 1.82 - 1.72 (m, 2H, H_3), 1.42 – 1.34 (m, 2H, H_4), 1.26 - 1.13 (m, 8H + 1H, $\text{H}_{11} + \text{H}_{12} + \text{H}_{13} + \text{H}_{14} + \text{OH}$), 0.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, H_{10})

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.1784, mesuré : 362.1782

IR (cm^{-1}) : 3428 (ν O-H), 3012 (ν =C- H_{Aryl}), 2994 (ν C- H_{alkyl}), 2124 (ν -C $\equiv$ C-), 1620 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1440 (δ -CH $_2$ -), 1342 (ν C-N), 1069 (ν S=O)

R_f : 0.12 (AcOEt/EP : 2/8)

(2-éthynyl-1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)méthanol (213)



Synthétisé en suivant le protocole général J, avec le 2-éthynyl-1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (112 mg, 0.407 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 4/6) sous forme d'une huile jaune (**74 mg, 65%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 – 7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 7.67 – 7.43 (m, 3H, H_{Ar}), 4.34 (s, 2H, H_1), 3.67 – 3.52 (m, 2H, H_2), 3.30 (s, 1H, H_6), 2.35 – 2.12 (m, 2H, H_4), 1.79 – 1.66 (m, 2H, H_3), 1.61 (s, 1H, OH)

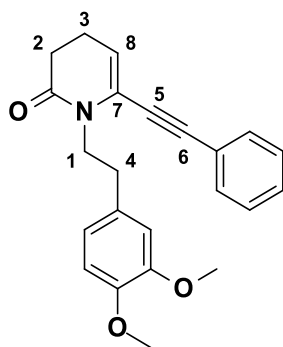
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 140.2 (S-C $^{\text{IV}}$), 136.4 (C_8), 132.7 (C_{Ar}), 128.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 117.4 (C_7), 83.7 (C_6), 64.1 (C_1), 45.8 (C_2), 25.1 (C_4), 21.4 (C_4)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.0845, mesuré : 278.0844

IR (cm^{-1}) : 3532 (ν O-H), 3219 (ν $\equiv$ C-H), 3013 (ν =C- H_{Aryl}), 2968 (ν C- H_{alkyl}), 2047 (ν -C $\equiv$ C-), 1624 (ν C=C $_{\text{Aryl}}$), 1439 (δ -CH $_2$ -), 1352 (ν C-N), 1067 (ν S=O)

R_f : 0.23 (AcOEt/EP : 4/6)

1-(3,4-diméthoxyphénéthyl)-6-(phényléthyne)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (214)



Synthétisé en suivant le protocole général B, avec de l'éthyneylbenzène (0.40 mL, 3.60 mmol) et du 1-(3,4-diméthoxyphénéthyl)-6-oxo-1,4,5,6-tétrahydropyridin-2-yltrifluorométhane sulfonate (3.60 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile marron (**465 mg, 36%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 – 7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38 – 7.35 (m, 3H, H_{Ar}), 6.77 – 6.72 (m, 3H, H_{Ar}), 5.77 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_8), 4.09 – 3.98 (m, 2H, H_1), 3.84 (s, 3H, **OMe**), 3.67 (s, 3H, **OMe**), 2.96 – 2.80 (m, 2H, H_4), 2.59 – 2.50 (m, 2H, H_2), 2.42 – 2.29 (m, 2H, H_3)

RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) δ : 169.2 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 149.0 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{O}$), 148.8 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{O}$), 144.8 (C^{IV}), 131.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 131.3 (C_7), 129.7 (C^{IV}), 128.9 (C_{Ar}), 128.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 120.9 (C_{Ar}), 115.7 (C_8), 112.0 (C_{Ar}), 111.2 (C_{Ar}), 100.9 (C_6), 90.6, (C_5), 55.8 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 34.8 (C_1), 30.9 (C_4), 28.5 (C_2), 20.6 (C_3)

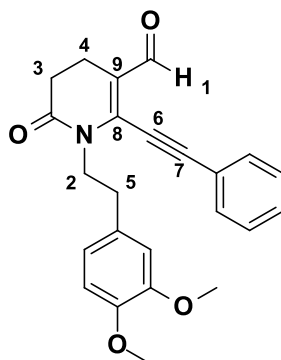
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.1750, mesuré : 362.1750

IR (cm^{-1}) : 3024 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2998 ($\nu\text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 2069 ($\nu-\text{C}\equiv\text{C}-$), 1680 ($\nu\text{ C}=\text{O}$), 1610 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1442 ($\delta-\text{CH}_2-$), 1348 ($\nu\text{ C}-\text{N}$), 1198, 1132 ($\nu\text{ C}-\text{O}$), 1069 ($\nu\text{ S}=\text{O}$)

R_f : 0.49 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(3,4-diméthoxyphenéthyl)-6-oxo-2-(phényléthynyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde

(215)



Synthétisé en suivant le protocole général I, avec la 1-(3,4-diméthoxyphénéthyl)-6-(phényléthynyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (400 mg, 1.107 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile orange (**147 mg, 34%**).

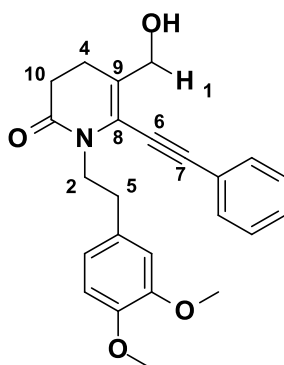
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 10.12 (s, 1H, H_1), 7.52 - 7.45 (m, 5H, H_{Ar}), 6.79 - 6.70 (m, 3H, H_{Ar}), 4.25 – 4.09 (m, 2H, H_2), 3.84 (s, 3H, **OMe**), 3.67 (s, 3H, **OMe**), 3.18 - 3.14 (m, 2H, H_5), 2.97 - 2.90 (m, 2H, H_3), 2.67 - 2.57 (m, 2H, H_3)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390.1699, mesuré : 390.1698

IR (cm^{-1}) : 3018 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2948 ($\nu \text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 2109 ($\nu-\text{C}\equiv\text{C}-$), 1712 ($\nu \text{ C}=\text{O}_{\text{Aldéhyde}}$), 1679 ($\nu \text{ C}=\text{O}$), 1613 ($\nu \text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1414 ($\delta-\text{CH}_2-$), 1342 ($\nu \text{ C}-\text{N}$), 1197, 1130 ($\nu \text{ C}-\text{O}$), 1070 ($\nu \text{ S}=\text{O}$)

R_f : 0.61 (AcOEt/EP : 5/5)

1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-(hydroxymethyl)-6-(phenylethynyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one
(216)



Synthétisé en suivant le protocole général J, avec le 1-(3,4-diméthoxyphénéthyl)-6-oxo-2-(phényléthynyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (140 mg, 0.359 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile orange (**20 mg, 14%**). Une majorité du substrat est récupéré (80%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 – 7.38 (m, 8H, H_{Ar}), 4.27 – 4.16 (m, 2H, H_2), 3.92 – 3.87 (m, 2H, H_1), 3.86 (s, 3H, **OMe**), 3.70 (s, 3H, **OMe**), 3.51 (s, 1H, **OH**), 3.01 – 2.91 (m, 2H, H_5), 2.69 – 2.57 (m, 4H, H_4 + H_{10})

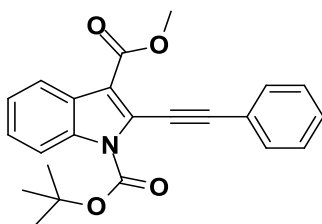
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.7 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 148.9 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{OMe}$), 147.8 ($\text{C}^{\text{IV}}-\text{OMe}$), 131.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 131.4 (C_9), 130.5 (C^{IV}), 130.4 (C_{Ar}), 128.8 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 124.1 (C^{IV}), 120.9 (C_{Ar}), 120.5 (C_8), 112.0 (C_{Ar}), 111.2 (C_{Ar}), 101.3 (C_7), 78.6 (C_6), 55.9 (**OMe**), 55.6 (**OMe**), 55.0 (C_1), 46.1 (C_2), 34.9 (C_5), 30.2 (C_{10}), 17.5 (C_4)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 392.1699, mesuré 392.1698

IR (cm^{-1}) : 3018 ($\nu=\text{C}-\text{H}_{\text{Aryl}}$), 2948 ($\nu\text{ C}-\text{H}_{\text{alkyl}}$), 2109 ($\nu-\text{C}\equiv\text{C}-$), 1712 ($\nu\text{ C}=\text{O}_{\text{Aldéhyde}}$), 1679 ($\nu\text{ C}=\text{O}$), 1613 ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{Aryl}}$), 1414 ($\delta-\text{CH}_2-$), 1342 ($\nu\text{ C}-\text{N}$), 1197, 1130 ($\nu\text{ C}-\text{O}$), 1070 ($\nu\text{ S}=\text{O}$)

R_f : 0.38 (AcOEt/EP : 5/5)

1-tert-butyl 3-methyl 2-(phenylethynyl)-1H-indole-1,3-dicarboxylate (217)



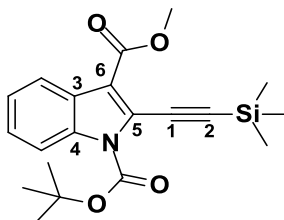
Synthétisé en suivant le protocole général F, avec du 1-tert-butyl 3-méthyl 2-iodo-1H-indole-1,3-dicarboxylate (190 mg, 0.474 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/99) sous forme d'une huile jaune (**114 mg, 64%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 – 8.16 (m, 2H, H_{Ar}), 7.74 – 7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 4.03 (s, 3H, OMe), 1.74 (s, 9H, H_{Boc})

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 376.154335 mesuré : 376.153237

R_f : 0.31 (AcOEt/EP : 1/99)

1-tert-butyl 3-méthyl 2-((triméthylsilyl)éthynyl)-1H-indole-1,3-dicarboxylate (218)



Synthétisé en suivant le protocole général F, avec du 1-tert-butyl 3-méthyl 2-iodo-1H-indole-1,3-dicarboxylate (266 mg, 0.66 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/98) sous forme d'une huile jaune (**36 mg, 15%**).

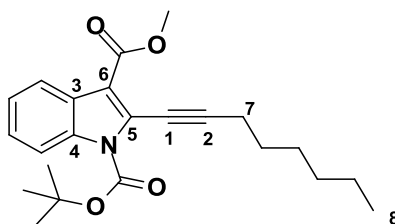
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 – 8.08 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52 – 7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 3.98 (s, 3H, OMe), 1.73 (s, 9H, H_{Boc}), 0.35 (s, 9H, H_{TMS})

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.1 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester}}$), 148.9 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{Boc}}$), 135.5 (C^{IV}_4), 126.5 (C^{IV}_3), 126.3 (C_{Ar}), 124.2 (C_{Ar}), 123.7 (C^{IV}_5), 121.9 (C_{Ar}), 118.2 (C^{IV}_6), 115.0 (C_{Ar}), 108.6 (C^{IV}_1), 95.4 (C^{IV}_2), 85.6 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{t-Bu}}$), 51.3 (OMe), 28.1 ($3\times\text{CH}_3_{\text{Boc}}$), -0.2 ($3\times\text{CH}_3_{\text{TMS}}$)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 372.1625, mesuré : 372.1626

R_f : 0.40 (AcOEt/EP : 2/98)

1-tert-butyl 3-methyl 2-(oct-1-yn-1-yl)-1H-indole-1,3-dicarboxylate (219)



Synthétisé en suivant le protocole général F, avec du 1-tert-butyl 3-méthyl 2-iodo-1H-indole-1,3-dicarboxylate (213 mg, 0.53 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/98) sous forme d'une huile jaune (**10 mg, 5%**).

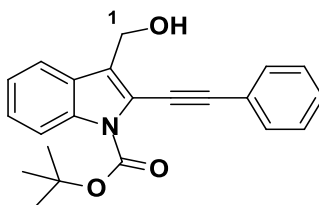
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.21 – 8.09 (m, 2H, H_{Ar}), 7.44 – 7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 3.98 (s, 3H, OMe), 2.60 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_7), 1.72 (s, 12H, $\text{H}_8 + \text{H}_{\text{Boc}}$), 1.58 – 1.24 (m, 8H, H_{alkyle}).

RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) δ : 164.4 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester}}$), 149.0 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{Boc}}$), 135.2 (C^{IV}_4), 126.6 (C^{IV}_3), 125.6 (C_{Ar}), 124.0 (C_{Ar}), 123.9 (C^{IV}_5), 121.7 (C_{Ar}), 116.3 (C^{IV}_6), 114.9 (C_{Ar}), 104.2 (C^{IV}_1), 84.9 (C^{IV}_2), 72.4 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{t-Bu}}$), 51.3 (OMe), 31.4 (C_7), 28.7 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.1 ($3\times\text{CH}_3_{\text{Boc}}$), 22.5 (CH_2), 20.4 (CH_2), 14.0 (C_8)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.2169, mesuré : 384.2168

R_f : 0.25 (AcOEt/EP : 2/98)

tert-butyl 3-(hydroxymethyl)-2-(phenylethynyl)-1H-indole-1-carboxylate (220)

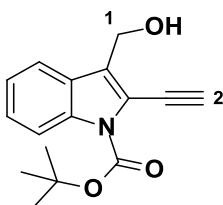


Synthétisé en suivant le protocole général J, avec le 1-tert-butyl 3-méthyl 2-(phényléthynyl)-1H-indole-1,3-dicarboxylate (114 mg, 0.30 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile jaune (**17 mg, 16%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.42 (sl, 1H, OH), 7.82 – 7.75 (m, 2H, H_{Ar}), 7.70 – 7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 7.44 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 4.14 (s, 2H, H_1), 1.65 (s, 9H, H_{Boc})

R_f : 0.16 (AcOEt/EP : 1/9)

tert-butyl 2-ethynyl-3-(hydroxymethyl)-1H-indole-1-carboxylate (221)



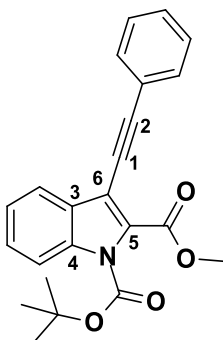
Synthétisé en suivant le protocole général J, avec le 1-tert-butyl 3-méthyl 2-((triméthylsilyl)éthynyl)-1H-indole-1,3-dicarboxylate (36 mg, 0.097 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile orange (**9 mg, 24%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.83 (sl, 1H, OH), 7.50 – 7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 4.01 (s, 2H, H_1), 3.64 (s, 1H, H_2), 1.73 (s, 9H, H_{Boc})

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 322.1049 mesuré : 322.1049

R_f : 0.36 (AcOEt/EP : 1/9)

1-tert-butyl 2-méthyl 3-(phényléthynyl)-1H-indole-1,2-dicarboxylate (222)



Synthétisé en suivant le protocole général F, avec 1-tert-butyl 2-méthyl 3-iodo-1H-indole-1,2-dicarboxylate (480 mg, 1.20 mmol, 1 éq.). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 2/98) sous forme d'une huile jaune (**150 mg, 33%**).

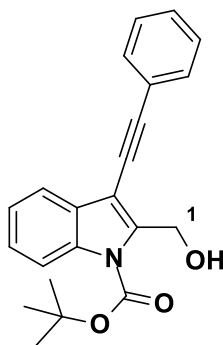
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.88 – 7.78 (m, 1H, H_{Ar}), 7.66 – 7.56 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54 – 7.44 (m, 1H, H_{Ar}), 7.44 – 7.33 (m, 4H, H_{Ar}), 4.05 (s, 3H, OMe), 1.66 (s, 9H, H_{Boc})

RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) δ : 161.8 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{ester}}$), 148.6 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}_{\text{Boc}}$), 136.2 (C^{IV}_4), 131.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 131.6 (C^{IV}_3), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C^{IV}_5), 128.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.3 (C_{Ar}), 123.7 (C_{Ar}), 123.0 (C^{IV}), 121.1 (C_{Ar}), 115.0 (C_{Ar}), 108.6 (C^{IV}_1), 96.6 (C^{IV}_2), 85.2 (C^{IV}_6), 79.8 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{t-Bu}}$), 52.5 (OMe), 27.8 ($3\times\text{CH}_3, \text{Boc}$)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 376.1543, mesuré : 376.1543

R_f : 0.14 (AcOEt/EP : 2/98)

tert-butyl 2-(hydroxyméthyl)-3-(phényléthynyl)-1H-indole-1-carboxylate (223)



Synthétisé en suivant le protocole général J, avec le 1-tert-butyl 2-méthyl 3-(phényléthynyl)-1H-indole-1,2-dicarboxylate (150 mg, 0.40 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 1/9) sous forme d'une huile orange (**9 mg, 24%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 – 8.09 (m, 1H, H_{Ar}), 7.91 – 7.75 (m, 1H, H_{Ar}), 7.69 – 7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54 – 7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 4.04 (s, 2H, H_1), 2.17 (sl, 1H, OH), 1.66 (s, 9H, H_{Boc})

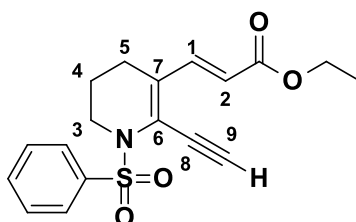
HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348.1521, mesuré : 348.1522

R_f : 0.41 (AcOEt/EP : 1/9)

Protocole général K : Réaction de Wittig

A une solution de t-BuOK (1.3 éq.) dans le THF (2 mL/mmol) anhydre à 0°C, une solution de l'aldéhyde correspondant (1 éq.) dans le THF anhydre (~3 mL/mmol de substrat) est additionnée goutte à goutte. La solution résultante est alors agitée 30 minutes à température ambiante. Ce dernier est ensuite refroidi à 0°C, puis une solution du phosphonate correspondant (1.4 éq.) dans le THF anhydre (3 mL/mmol) est additionnée goutte à goutte. Après une agitation de deux heures à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans de l'acétate d'éthyle et hydrolysé à l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3 fois), et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie flash pour conduire au produit désiré.

(E)-éthyl 3-(2-éthynyl-1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)acrylate (224)



Synthétisé en suivant le protocole général K, avec le 1-(phénylsulfonyl)-2-((triméthylsilyl)éthynyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (300 mg, 0.863 mmol) et l'éthyl 2-(diéthoxyphosphoryl)acétate (0.20 mL, 1.21 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une huile orange (**185 mg, 62%**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **H₁**), 7.93 – 7.88 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.53 – 7.49 (m, 2H, **H_{Ar}**), 5.88 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **H₂**), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **CH₂, ester**), 3.81 – 3.69 (m, 2H, **H₃**), 3.61 (s, 1H, **H₉**), 2.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, **H₅**), 1.85 – 1.79 (m, 2H, **H₄**), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **CH₃, ester**).

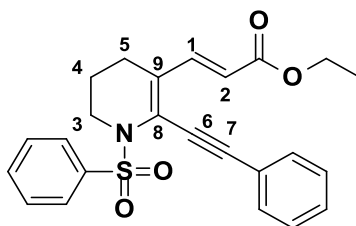
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ : 166.9 (**C^{IV}=O**), 142.6 (**C₁**), 140.0 (**S-C^{IV}**), 133.0 (**C_{Ar}**), 129.0 (**2x C_{Ar}**), 128.4 (**C₇**), 127.4 (**2x C_{Ar}**), 124.3 (**C₆**), 118.2 (**C₂**), 88.7 (**C₉**), 75.9 (**C₈**), 60.4 (**CH₂, ester**), 46.0 (**C₃**), 23.0 (**C₅**), 21.2 (**C₄**), 14.2 (**CH₃, ester**)

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₈H₂₀NO₄S [**M+H**]⁺: 346.1107, mesuré : 346.1109

T_f : 117 – 118°C

R_f : 0.27 (AcOEt/EP : 2/8)

(E)-éthyl 3-(2-(phényléthynyl)-1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)acrylate (225)



Synthétisé en suivant le protocole général K, avec 2-(phényléthynyl)-1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (500 mg, 1.42 mmol) et l'éthyl 2-(diéthoxyphosphoryl)acétate (0.32 mL, 1.99 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 5/5) sous forme d'une huile orange (**486 mg, 81%**).

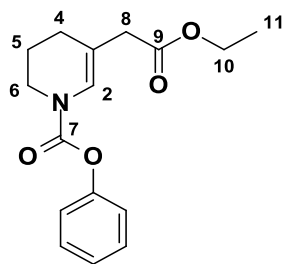
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_1), 7.96 – 7.86 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60 – 7.53 (m, 1H, H_{Ar}), 7.53 – 7.41 (m, 4H, H_{Ar}), 7.41 – 7.30 (m, 3H, H_{Ar}), 5.86 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_2), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2 , ester), 3.93 – 3.79 (m, 2H, H_3), 2.32 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H_5), 1.89 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_4), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3 , ester)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.1 ($\text{C}^{\text{IV}}=\text{O}$), 143.2 (C_1), 140.3 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 132.9 (C_{Ar}), 131.5 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.4 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.2 (C_{Ar}), 125.5 (C_9), 122.0 (C_8), 117.1 (C_2), 100.7 (C_7), 82.3 (C_6), 60.3 (CH_2 , ester), 46.2 (C_3), 23.1 (C_5), 21.4 (C_4), 14.3 (CH_3 , ester)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 422.1420, mesuré : 422.1419

R_f : 0.42 (AcOEt/EP : 5/5)

phenyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (227)



A une solution de l'énamide 1-(phénylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine (102 mg, 0.50 mmol, 1 équ.) dans l'acétate d'éthyle (1.5 mL), du xanthate (210 mg, 1.0 mmol, 2 équ.) et du DLP (239 mg, 0.60 mmol, 1.2 équ.) sont ajoutés. Le milieu résultant est agité 4 h à température ambiante. Après conversion complète, le solvant est évaporé, et le produit brut est purifié par chromatographie flash (AcOEt / EP 5/95 à 10/95) pour conduire au produit pur sous forme d'une huile incolore (65 mg, **45%**)

RMN ¹H (rotamères) (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.94 (br s, 0.6H, H₂), 6.87 (br s, 0.4H, H_{2'}), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₀), 3.81 – 3.74 (m, 0.8H, H₆), 3.71 – 3.64 (m, 1.2H, H_{6'}), 3.03 (s, 2H, H₈), 2.15 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₄), 1.93 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₅), 1.30 – 1.21 (m, 3H, H₁₁)

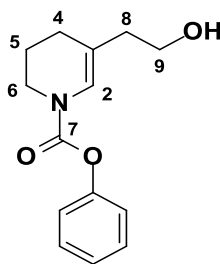
RMN ¹³C (rotamères) (101 MHz, CDCl₃) δ : 171.5/171.6 (C₉), 152.0/151.5 (C₇), 151.1/151.0 (C^{IV}_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 123.5/123.2 (C₂), 121.7/121.6 (CH_{Ar}), 113.4/112.8 (C₃), 60.7/60.6 (C₁₀), 42.4/41.9 (C₆), 40.8/40.7 (C₈), 25.3/25.0 (C₄), 21.6/21.4 (C₅), 14.2 (C₁₁)

HRMS (ESI): *m/z* calculé pour C₁₆H₂₀NO₄ [M+H]⁺: 290.1386, mesuré : 290.1386

IR (cm⁻¹) : 1716 (C=O), 1674 (C=O)

R_f : 0.22 (AcOEt/EP : 15/85)

phenyl 5-(2-hydroxyethyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (228)



A une solution de phenyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (50 mg, 0.17 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (1.5 mL), du LiAlH_4 (65 mg, 1.70 mmol, 10 éq.) est ajouté à 0°C. La solution résultante est agitée pendant 16 à température ambiante, puis pendant 4 h au reflux. La solution est refroidie à 0°C, hydrolysée à l'eau distillée (0.5 mL), filtrée sur célite® et rincée au dichlorométhane. Le solvant est évaporé sous vide et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie flash (AcOEt / EP : 5 / 5) pour conduire au produit pur sous forme d'une huile incolore (, 76%).

RMN ^1H (rotamères) (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.89 (br s, 0.6H, **OH**), 6.82 (br s, 0.4H, **OH**), 3.85 – 3.60 (m, 4H, $\text{H}_6 + \text{H}_9$), 2.30 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H_8), 2.09 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H_4), 1.98 – 1.85 (m, 2H, H_5), 1.55 (br s, 1H)

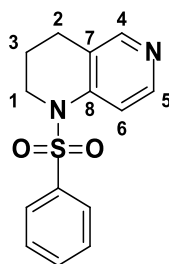
RMN ^{13}C (rotamères) (101 MHz, CDCl_3) δ : 152.0/151.5 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$ ou C_7), 151.14/151.06 ($\text{C}^{\text{IV}}_{\text{Ar}}$ ou C_7), 129.3 (CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 122.1/121.8 (C_2), 121.7/121.6 (CH_{Ar}), 116.5/115.9 (C_3), 60.5/60.4 (C_9), 42.5/42.1 (C_6), 38.5/38.4 (C_8), 24.9/24.7 (C_4), 21.7/21.5 (C_5)

HRMS (ESI): m/z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248.1281, mesuré : 248.1279

IR (cm^{-1}) : 3112 (br, O-H), 2933 (C-H), 1715 (C=O), 1260 (O-H), 1043 (C-OH)

R_f : 0.36 (AcOEt/EP : 4/6)

1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphthyridine (229)



A une solution de 1-(phénylsulfonyl)-2-((triméthylsilyl)éthynyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (100 mg, 0.288 mmol, 1 éq.) dans l'eau distillée (4 mL), du $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (20 mg, 0.288 mmol, 1 éq.), du Cs_2CO_3 (94 mg, 0.288 mmol, 1 éq.) et du FeCl_3 (3 mg, 0.0144 mmol, 0.05 éq.) sont ajoutés. La solution résultante est agitée 2 heures à 100°C. Après retour à TA, le milieu est dilué à l'eau distillée, puis extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 6/4) sous forme d'une huile orange (**28 mg, 33%**).

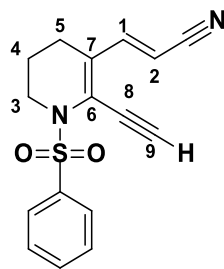
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.31 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_5), 8.26 (s, 1H, H_4), 7.81 – 7.77 (m, 1H, H_6), 7.76 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.05 – 3.86 (m, 2H, H_1), 2.66 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_2), 1.90 – 1.78 (m, 2H, H_3)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 150.8 (N-C^{IV}), 148.0 (C_5), 144.0 (C_4), 138.9 (C_6), 133.4 (C_{Ar}), 129.3 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 126.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 115.1 (C_8), 46.8 (C_1), 24.4 (C_2), 21.0 (C_3)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 275.0848, mesuré : 275.0851

R_f : 0.18 (AcOEt/EP : 6/4)

(E)-3-(2-éthynyl-1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)acrylonitrile (230)



Synthétisé en suivant le protocole général K, avec le 1-(phénylsulfonyl)-2-((triméthylsilyl)éthynyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridine-3-carbaldéhyde (300 mg, 0.863 mmol) et le diethyl (cyanomethyl)phosphonate (0.19 mL, 1.20 mmol). Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt/EP : 3/7) sous forme d'une huile orange (**146 mg, 57%**).

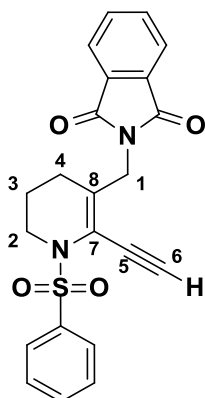
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 – 7.86 (m, 2H, H_{Ar}), 7.71 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_1), 7.65 – 7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.55 7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 5.27 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_2), 3.82 – 3.70 (m, 2H, H_3), 3.65 (s, 1H, H_9), 2.21 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H_5), 1.96 – 1.81 (m, 2H, H_4)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 140.4 ($\text{N}-\text{C}^{\text{IV}}_6$), 138.0 (C^{IV}), 135.9 (C_{Ar}), 133.2 (C_1), 129.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 128.2 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 (C_7), 115.3 (C_2), 113.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 80.9 (C_8), 66.4 (C_9), 46.3 (C_3), 28.1 (C_5), 23.6 (C_4)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299.0848, mesuré : 299.0850

R_f : 0.36 (AcOEt/EP : 3/7)

2-((2-éthynyl-1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)méthyl)isoindoline-1,3-dione (231)



A une solution, sous argon, de (2-éthynyl-1-(phénylsulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)méthanol (200 mg, 0.721 mmol, 1 éq.) dans le THF (15 mL) anhydre, du phtalimide (159 mg, 1.08 mmol, 1.5 éq.) et de la triphénylphosphine (283 mg, 1.08 mmol, 1.5 éq.) sont ajoutés. A 0°C, du DIAD (0.21 mL, 1.08 mmol, 1.5 éq.) est ajouté goutte à goutte, puis le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le solvant est enfin évaporé. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (AcOEt / EP : 3/7) sous forme d'une huile jaune (**152 mg, 52%**).

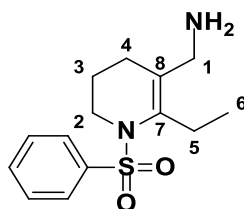
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.92 – 7.80 (m, 5H, H_{Ar}), 7.75 – 7.69 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52 – 7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 4.60 (s, 2H, H₁), 3.61 – 3.52 (m, 2H, H₂), 3.39 (s, 1H, H₆), 1.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H₄), 1.26 – 1.15 (m, 2H, H₃)

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) δ : 169.4 (2xC^{IV}=O), 137.2 (S-C^{IV}), 134.3 (2xC^{IV}_{phtal}), 133.9 (C₈), 132.1 (C_{Ar}), 129.3 (2xC_{Ar}), 128.1 (2xC_{Ar}), 128.0 (2xC_{Ar}), 123.6 (2xC_{Ar}), 119.4 (C₇), 89.2 (C₅), 74.8 (C₆), 48.6 (C₁), 45.3 (C₂), 20.2 (C₃), 20.1 (C₄)

HRMS (ESI) m/z calculé pour C₂₂H₁₉N₂O₄S [M+H]⁺: 407.4671, mesuré : 407.4671

R_f : 0.61 (AcOEt/EP : 5/5)

(2-éthyl-1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)méthanamine (232)



A une solution de 2-((2-éthynyl-1-(phénylesulfonyl)-1,4,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)méthyl) isoindoline-1,3-dione (150 mg, 0.369 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (8 mL), de l'hydrazine hydratée 60% (0.11 mL, 1.29 mmol, 3.5 éq.) est additionnée, et le mélange est agité quatre heures à reflux. Après retour à température ambiante, l'éthanol est évaporé, et le résidu est repris avec une solution d'hydroxyde de sodium 4M (10 mL). Cette dernière est extraite au dichlorométhane (3 x 10 mL), puis la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium (10 mL), séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le produit pur est obtenu par chromatographie flash (DCM/MeOH/ NH_4OH : 95/5/0.5) sous forme d'une huile orange (**35 mg, 34%**).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 – 7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61 – 7.53 (m, 1H, H_{Ar}), 7.58 - 7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 3.56 – 3.46 (m, 2H, H_2), 3.28 (s, 2H, H_1), 2.67 – 2.61 (m, 2H, H_5), 1.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_4), 1.88 – 1.82 (m, 2H, NH_2), 1.60 – 1.50 (m, 2H, H_3), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_6).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ : 140.8 ($2\times\text{C}^{\text{IV}}$), 137.5 ($\text{S}-\text{C}^{\text{IV}}$), 132.4 (C_{Ar}), 128.9 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.0 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 47.2 (C_2), 43.5 (C_1), 25.0 (C_4), 24.1 (C_5), 21.9 (C_3), 13.5 (C_6)

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$: 303.1137, mesuré : 303.1136

R_f : 0.36 (DCM/MeOH/ NH_4OH : 95/5/0.5)

Grégory JESTIN

Développement de nouvelles méthodes d'amination intermoléculaire d'énamides par transfert de nitrène catalysé par le rhodium

Résumé :

L'ubiquité de l'atome d'azote n'étant plus à prouver dans le monde du vivant, les chimistes s'intéressent de plus en plus au développement de nouvelles méthodes de synthèse dites idéales pour la formation de liaisons C-N sur des molécules plus ou moins complexes. En outre, la production de bibliothèques de petites molécules par fonctionnalisation sélective est devenue un atout pour trouver de nouveaux composés bioactifs.

De ce fait, au cours de cette thèse nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation d'énamides, support moléculaire stable et réactif, et plus particulièrement à l'amination de ces molécules dans le but d'obtenir une diversité de molécules constituées de motifs 1,2 et/ou 1,3 diaminées, à partir de précurseurs de nitrènes en présence d'une catalyse au rhodium (II).

Dans un premier temps, une série de composés 1,2-diaminés ont été synthétisés par addition de nitrène sur la liaison $C(sp^2)=C(sp^2)$ d'énamides cycliques non aromatiques, que nous avons ensuite valorisés par l'obtention de structures polycycliques azotées en condition acide. Dans un deuxième temps, nous avons développé une méthode d'amination stéréosélective intermoléculaire de liaisons $C(sp^3)-H$ allyliques d'énamides cycliques substitués, conduisant à des composés 1,3-diaminés.

Mots clés : Enamide, nitrène, amination, oxyamidation, rhodium, diversité moléculaire, liaison C-N, diastéréosélectivité, chiralité, intermoléculaire, cyclisation, hétérocycle azoté

Development of new intermolecular C-H bond's amination reaction by rhodium-catalyzed nitrene transfer of enamide

Abstract:

The ubiquity of nitrogen atom in life sciences is a driving force for researchers to develop new ideal synthesis methods of C-N bond formation on more or less complex molecules. In this way, the conception of library of small molecules, through a selective functionalization, became an asset in the search of new bioactive compounds.

During this PhD, we worked on the functionalization of enamide, a stable and reactive molecular support, and specifically in the amination of these molecules with the aim of obtaining a diversity of 1,2 and 1,3-diaminated compounds, from nitrene's precursor, through a rhodium (II) catalyst.

First, we synthesized 1,2 diaminated compounds thanks to the addition of nitrene on double $C(sp^2)=C(sp^2)$ bonds of non-aromatic and cyclic enamides allowing the synthesis of nitrogen containing's polycyclic structures in acidic conditions. Then, an original stereoselective, intermolecular and rhodium (II)-catalyzed allylic $C(sp^3)-H$ amination of substituted enamides was developed, leading to 1,3-diaminated compounds.

Keywords: Enamide, nitrene, amination, oxyamidation, rhodium, molecular diversity, C-N bond, diastereoselectivity, chirality, intermolecular, cyclization, nitrogen's containing heterocycle



Institut de Chimie Organique et Analytique

**Université d'Orléans, Pôle de chimie BP 6759,
Rue de Chartres 45067 Orléans CEDEX 2**

