



HAL
open science

Fonctionnalisation β -C(sp²)-H d'énamides : application à la synthèse d'hétérocycles azotés d'intérêt biologique

Ismaël Dondasse

► To cite this version:

Ismaël Dondasse. Fonctionnalisation β -C(sp²)-H d'énamides : application à la synthèse d'hétérocycles azotés d'intérêt biologique. Chimie organique. Université d'Orléans, 2022. Français. NNT : 2022ORLE1074 . tel-04700528

HAL Id: tel-04700528

<https://theses.hal.science/tel-04700528v1>

Submitted on 17 Sep 2024

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.

UNIVERSITÉ D'ORLÉANS

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

THÈSE présentée par :

Ismaël Félix DONDASSE

soutenue le : 22 mars 2022

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

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

Fonctionnalisation β -C(sp²)-H d'énamides: Application à la synthèse d'hétérocycles azotés d'intérêt biologique

THÈSE dirigée par :

Mme GILLAIZEAU Isabelle
Mr NICOAS Cyril

Professeure, Université d'Orléans
Chargé de recherche HDR, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

Mme CASTANET Anne-Sophie
M. LE GALL Erwan

Professeure, Université du Mans
Professeur, Université Paris Est Créteil

JURY :

Mme CASTANET Anne-Sophie
Mme GILLAIZEAU Isabelle
Mme GRELLEPOIS Fabienne
M. LE GALL Erwan
M. NICOLAS Cyril
M. THIBONNET Jérôme

Professeure, Université du Mans
Professeure, Université d'Orléans
Maitre de conférences HDR, Université de Reims
Professeur, Université Paris Est Créteil
Chargé de recherche HDR, Université d'Orléans
Professeur, Université de Tours – **Président du jury**

Remerciements

Le présent travail a été effectué au sein de l'institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA, UMR 7311) de l'Université d'Orléans, sous la direction de la Professeure Isabelle Gillaizeau et le co-encadrement du Docteur Cyril Nicolas. Je tiens à remercier Pascal Bonnet, et Sylvain Routier directeurs de l'institut, pour m'avoir accueilli et m'avoir permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Je tiens à remercier madame Isabelle Gillaizeau pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et je remercie monsieur Cyril Nicolas pour le co-encadrement.

J'adresse mes remerciements à monsieur Erwan Le Gall, Professeur à l'Université Paris Est Créteil et madame Anne-Sophie Castanet, Professeure à l'Université du Mans qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à monsieur Jérôme Thibonnet Professeur à l'Université de Tours et madame Fabienne Grellepois maître de conférences à l'université de Reims, pour me faire l'honneur de siéger dans le jury.

Je tiens à remercier les membres du labo 5 avec qui j'ai eu la joie de travailler : Suman et Iryna avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant un an et avec qui j'ai pu discuter de plusieurs sujets de diverse nature.

Je souhaite également remercier Volodymyr, et Sylvain que j'ai côtoyé au labo 5. Mes remerciements s'adressent également à d'autres membres du labo5 Romain, Loïc etc.

Un grand merci à Kossi Soklou pour son amitié, ses conseils et la relecture patiente de mon manuscrit de thèse.

Je ne pourrai omettre de remercier Salia Tangara pour sa disponibilité, sa fiabilité, sa franchise, la relecture de mon document mais aussi pour nos soirées resto chez Kady et nos différentes discussions drôles, ironiques et bienveillantes.

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

Je remercie Fadel Bikienga mon ami d'enfance pour sa grandeur d'âme, d'esprit et son amitié qui compte beaucoup pour moi.

Je remercie également Mariam Tidiga, Yves Nombré, Gustave Yaméogo et Francis Kinda pour leur amitié.

Une petite dédicace à ma sœur Inès et à mes frères Yves et Thomas.

Je tiens à remercier mes parents pour leur soutien sans faille durant ces 5 années d'études en France ainsi que pour les conseils remplis de sagesse. C'est certainement grâce à ces conseils que j'ai réussi à tenir malgré les obstacles qui se sont dressés sur mon chemin.

Remerciements

Enfin, je tiens à dédier ce manuscrit à mon grand-père Noaga parti dans les années 2000 mais qui a toujours été un modèle de courage et d'abnégation pour moi.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Abréviations et acronymes | 1 |
| Introduction | 3 |
| 1. Introduction générale sur les énamides | 5 |
| 2. Etat de l'art sur la fonctionnalisation C(sp ²)–H d'énamides..... | 7 |
| 2.1. Arylation | 7 |
| 2.2. Oléfination | 15 |
| 2.3. Fluoroalkylation | 17 |
| 2.4. Alkylation | 22 |
| 2.5. Carbonylation..... | 25 |
| 2.6. Sulfonylation | 27 |
| 2.7. Phosphorylation..... | 29 |
| 3. Objectifs..... | 31 |
| Chapitre 1 : Alkylation de liaison β-C(sp²)–H d'énamides par application de la chimie des xanthates | 33 |
| 1. Introduction générale à la chimie radicalaire | 35 |
| 2. Propriétés physiques des radicaux libres | 35 |
| 2.1. La géométrie des radicaux | 35 |
| 2.2. La stabilité des radicaux libres | 36 |
| 2.3. Abstraction d'hydrogène | 41 |
| 2.4. Fragmentation | 42 |
| 2.5. L'addition de radicaux sur des oléfines..... | 43 |
| 3. Introduction à la chimie radicalaire des xanthates | 44 |
| 3.1. La réaction de désoxygénation de Barton-McCombie | 45 |
| 3.2. Etude de la réaction radicalaire par transfert de xanthate | 48 |
| 3.3. Synthèse de xanthates..... | 50 |
| 3.4. Application des xanthates en synthèse organique..... | 52 |
| 3.5. Addition radicalaire intermoléculaire | 52 |
| 3.6. Cyclisation sur des alcènes..... | 53 |
| 3.7. Cyclisation sur des noyaux aromatiques..... | 54 |
| 3.8. Transformation du xanthate par voie radicalaire..... | 55 |
| 3.9. Application de la chimie des xanthates en synthèse totale | 56 |
| 4. Fonctionnalisation de la liaison β-C(sp ²) –H des énamides par la chimie des xanthates..... | 57 |
| 5. Alkylation radicalaire oxydante par les xanthates..... | 61 |
| 6. Résultats et discussions | 64 |

| | | |
|---|--|------------|
| 6.1. | Objectifs..... | 64 |
| 6.2. | Optimisation des conditions de la réaction | 67 |
| 6.3. | Etude mécanistique de la réaction | 69 |
| 6.4. | Champs d'application..... | 71 |
| 6.4.1. | Variation de l'énamide | 71 |
| 6.4.2. | Variation du xanthate..... | 77 |
| 7. | Réaction de post-fonctionnalisation | 78 |
| 7.1. | Réaction de difonctionnalisation 1,2 d'énamides en présence de nucléophile..... | 78 |
| 7.2. | Accès à des polycycles par réaction de cyclisation..... | 81 |
| 7.3. | Réduction | 83 |
| 8. | Conclusion | 84 |
| Chapitre 2 : Borylation régiosélective de la liaison β-C(sp²)-H d'énamides catalysée par l'iridium | | |
| | | 85 |
| 1. | Introduction..... | 87 |
| 2. | Potentiel thérapeutique des composés organoborés..... | 88 |
| 3. | Rappel bibliographique sur les méthodes de préparation des dérivés d'acides β -aminoboroniques | 92 |
| 4. | Réaction de borylation de liaison C(sp ²)-H d'oléfines riches en électrons..... | 100 |
| 5. | Objectifs..... | 104 |
| 6. | Optimisation de la réaction de borylation de liaison C(sp ²)-H d'énamides..... | 105 |
| 7. | Evaluation du champs d'application de la borylation de liaison C(sp ²)-H d'énamides | 108 |
| 7.1. | Sur les énamides <i>N</i> -vinyliques..... | 108 |
| 7.2. | Sur des endo-énamides | 109 |
| 7.3. | Sur des ènecarbamates et des ènesulfonamides..... | 112 |
| 7.4. | Sur d'autres composés possédant le motif énamide | 113 |
| 8. | Etudes mécanistiques de la réaction de borylation de liaison C(sp ²)-H d'énamides | 115 |
| 8.1. | Mécanisme proposé pour la réaction de borylation β -C(sp ²)-H d'énamides..... | 116 |
| 9. | Réactions de post-fonctionnalisation..... | 117 |
| 9.1. | Réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura..... | 117 |
| 9.2. | Accès à des 2-méthoxypiperidines 3,3-dihalogénées | 120 |
| 9.3. | Réaction en cascade médiée en milieu acide..... | 125 |
| 10. | Conclusion | 127 |
| Conclusion générale..... | | 129 |
| Partie expérimentale..... | | 131 |

Abréviations et acronymes

Å : Ångström

Ac : Acétyle

ACN : Acétonitrile

AIBN : Azobisisobutyronitrile

Ar : Aryle

BHT : 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénol

bpy: 2,2'-Bipyridine

Bn: Benzyle

Boc: *tert*-Butoxycarbonyle

t-Bu: *tert*-Butyle

CCM : Chromatographie sur couche mince

CSA : Acide camphosulfonique

cat : Catalytique

DCE : 1,2-Dichloroéthane

DCM : Dichlorométhane

DIPEA : *N,N*-Diisopropyléthylamine

DLP : Peroxyde de dilauroyle

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMBQ : 2,6-diméthylbenzoquinone

DMF : *N,N*-Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DTBHN : Di-*tert*-butylhyponitrite

éq. : Equivalent

Et : Ethyle

GEA : Groupement électroattracteur

GED : Groupement électrodonneur

HOMO : Plus haute orbitale moléculaire occupée

HRMS : Spectrométrie de masse haute résolution

IR : Infrarouge

LDA : Diisopropylamidure de lithium

LUMO : Plus basse orbitale moléculaire vacante

m-CPBA : Acide méta-chloroperbenzoïque

Me : Méthyle

MTBE : Méthyl *tert*-butyl éther

NBS : *N*-bromosuccinimide

NIS : *N*-iodosuccinimide

Nu : Nucléophile

Ph : Phényle

PMB : *para*-méthoxybenzyle

Rdt : Rendement

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SET : Single Electron Transfer (Transfert mono-électronique)

SN₂ : Substitution nucléophile d'ordre 2

SOMO : Orbitale moléculaire avec un seul électron

t.a. : Température ambiante

TBAI : Iodure de tétra-*n*-butylammonium

TBHP: Hydroperoxyde de *tert*-butyle

TBPB: *tert*-Butyl peroxybenzoate

TEMPO: (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl

TFA: Acide trifluoroacétique

TFAA: Anhydride trifluoroacétique

THF: Tétrahydrofurane

TMS: Triméthylsilyle

Xa : Xanthate

Δ : Chauffage à reflux

Introduction

1. Introduction générale sur les énammides

Les énammides non aromatiques cycliques ou acycliques sont des plateformes particulièrement intéressantes en synthèse organique car elles peuvent facilement être converties en amines diversement substituées ainsi qu'en de nombreux aza-hétérocycles d'intérêt en chimie médicinale et/ou en agrochimie.¹ Il existe par ailleurs une grande variété de molécules naturelles ou pharmaceutiques contenant ce motif de base énamide (Figure 1).^{2,3} Par conséquent, le développement de nouvelles méthodologies offrant la possibilité de fonctionnaliser efficacement et suivant des conditions douces les énammides constitue toujours un challenge important d'autant plus si on envisage la fonctionnalisation éventuellement tardives de molécules complexes.

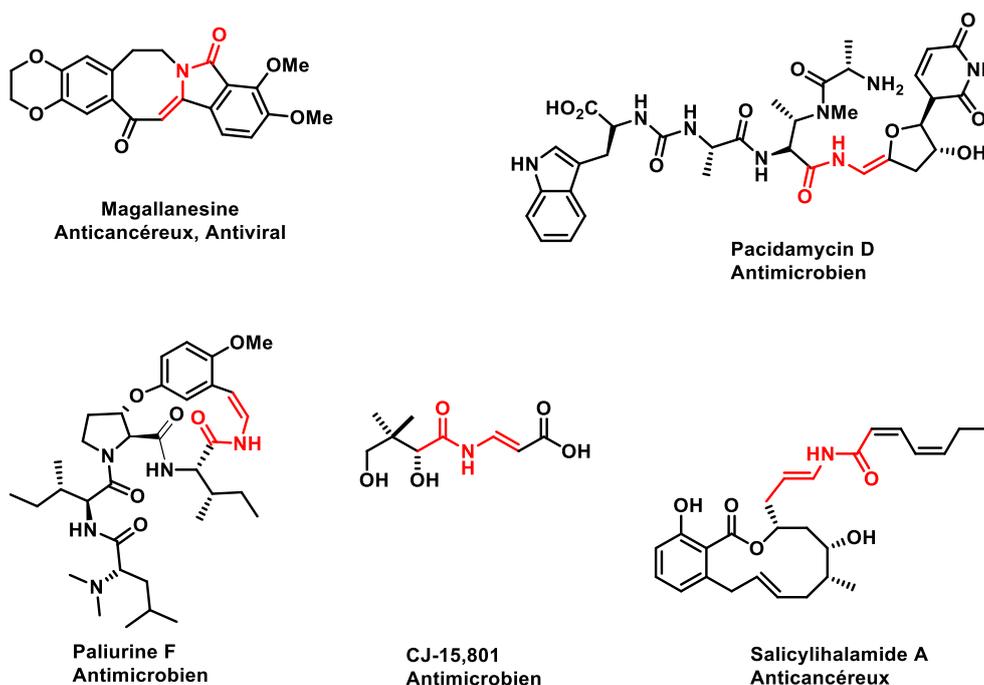


Figure 1. Molécules bioactives contenant le motif énamide.

[1] (a) Courant, T. ; Dagousset, G. ; Masson, G. *Synthesis*, **2015**, 47, 1799. (b) Shigehisa, H.; Takayama, J.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 7301.

[2] (a) Volvoikar, P.S.; Tilve, S.G. *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 59, 2567. (b) Toumi, M.; Couty, F.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 572.

[3] Kuranaga, T. ; Sesoko, Y. ; Inoue, M. *Nat. Prod. Rep.*, **2014**, 31, 514.

Les énammides non aromatiques sont des dérivés d'énamines stables qui présentent une réactivité énaminique diminuée mais une stabilité accrue en raison de la présence d'un substituant électroattracteur présent sur l'atome d'azote (i.e. amide, carbamate, sulfonamide etc.). L'effet π donneur de l'atome d'azote rend la double liaison C=C des énammides plus riche en électrons que les alcènes correspondants et induit des propriétés électroniques différenciées sur les deux positions de la double liaison C=C. En effet, la position α (C-2) est un site électrophile, tandis que la position β (C-3) est un site nucléophile (Figure 2).⁴ D'un point de vue nomenclature et par simplification, dans la suite de ce manuscrit nous regrouperons les termes d'énammides, ène-carbamates et ène-sulfonamides sous le nom générique d'énammides.

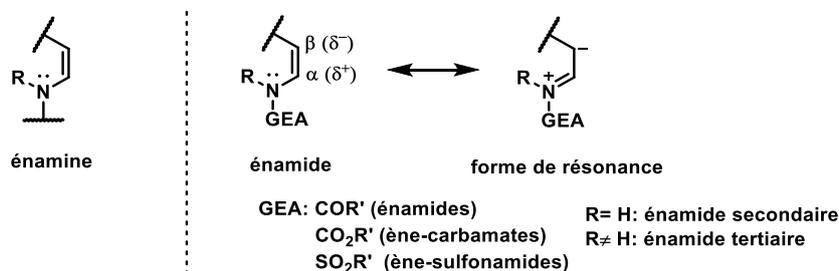


Figure 2. Structure des énammides.

Parmi l'ensemble des réactions étudiées, au cours de la dernière décennie, des efforts considérables ont été déployés pour développer des réactions directes de transformation de la liaison C–H de la double liaison d'énammides afin d'installer différents groupes fonctionnels avec une haute sélectivité. Cette approche permet soit une mono-fonctionnalisation de la position β de l'énammide, site le plus nucléophile ou dans certains cas, une di-fonctionnalisation.⁵ Deux principaux modèles sont ainsi considérés (schéma 1) :

- La fonctionnalisation C–H catalysée par des métaux de transition (ex. Pd, Cu, Rh, Ir etc.)
- Le couplage radicalaire oxydant.

Des efforts continus sont ainsi focalisés sur la fonctionnalisation directe de liaisons β (C(sp²)-H) d'énammides. Cela inclut notamment l'arylation, l'oléfination, l'alcynylation, l'alkylation, l'acylation, la sulfonylation, et la phosphorylation.^{4,5,6} Ces différentes

[4] Gigant, N. ; Chausset-Boissarie, L. ; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 7458.

[5] Zhu, T. ; Xie, S. ; Rojsitthisak, P. ; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 1504.

[6] Bertho, S. ; Maazaoui, R. ; Torun, D. ; Dondasse, I. ; Abderrahim, R. ; Nicolas, C. ; Gillaizeau, I. *New J. Chem.*, **2021**, *45*, 17475.

transformations sont présentées dans les paragraphes suivants en mettant l'accent sur les mécanismes impliqués.

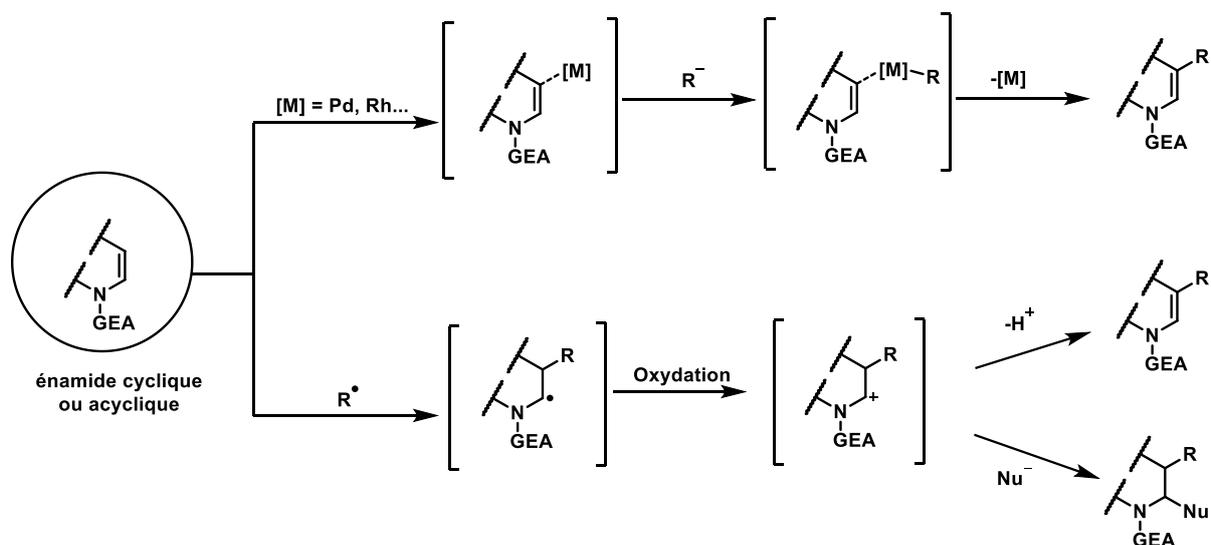


Schéma 1. Mécanisme général de la fonctionnalisation β -C(sp²)-H d'énamides.

2. Etat de l'art sur la fonctionnalisation C(sp²)-H d'énamides

2.1. Arylation

Les énamides β -arylés sont des intermédiaires de synthèse conduisant en peu d'étapes aux 3-arylpiperidines qui sont des motifs présents dans des molécules bioactives telles que le 3-préclamol qui est un agoniste des récepteurs de la Dopamine,⁷ le Niraparib qui est un inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), PARP-1 et PARP-2 qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN (Figure 3).

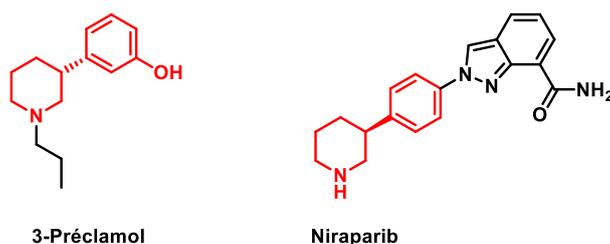


Figure 3. Exemples de dérivés bioactifs contenant le motif 3-arylpiperidine.

Le Niraparib est utilisé dans la prise en charge de cancers tels que les cancers de l'ovaire, des trompes de Fallope et péritonéaux.

[7] Hjorth, S.; Carlsson, A.; Clark, D.; Svensson, K.; Wikström, H.; Sanchez, D.; Lindberg, P.; Hacksell, U.; Arvidsson, L.-E.; Johansson, A.; Nilsson, J. L. G. *Psychopharmacology.*, **1983**, *81*, 89.

Loh et son équipe ont décrit en 2009 le premier exemple d'arylation d'énamides exocycliques *via* une activation C–H pallado-catalysée (Schéma 2).⁸ Au cours de cette étude, une série d'acides boroniques contenant des groupes électrodonneurs ou électroattracteurs sur le groupe aryle a été testée avec succès conduisant aux composés arylés correspondant avec des rendements modérés à bons.

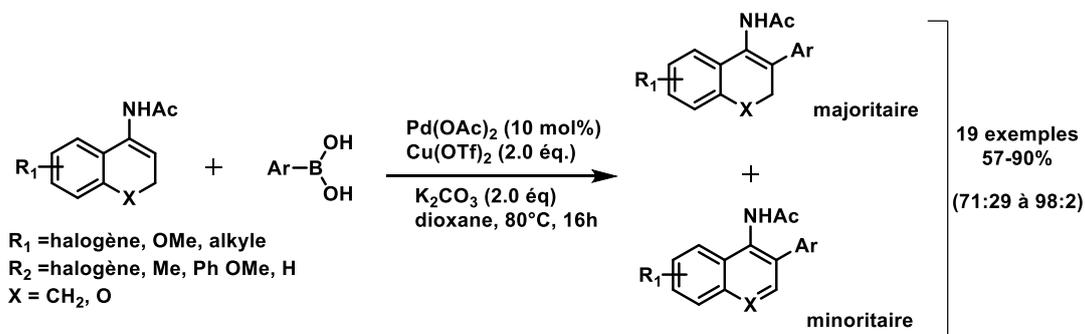


Schéma 2. Arylation d'énamides secondaires catalysée au Pd (II).

Le mécanisme de cette réaction de couplage catalysée au palladium (II) débute par l'assistance du groupe amino-acétate de l'énamide secondaire conduisant à la formation du palladacycle à 6 chaînons **A**. Cet intermédiaire subit une transmétallation en présence d'acide arylboronique formant l'intermédiaire **B**. Ce dernier subit une élimination réductrice conduisant à la formation du composé arylé attendu **C** et du Pd (0). Enfin, le cycle catalytique est complété par l'oxydation du Pd (0) en Pd (II) par le Cu (II). Le produit secondaire aromatique peut être formé soit par oxydation du composé final ou par oxydation du substrat de départ, fournissant l'acétamide aromatique intermédiaire pouvant alors subir une activation C–H pallado-catalysée (Schéma 3).

[8] Zhou, H.; Chung, W.-J.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.*, **2009**, 48, 3472.

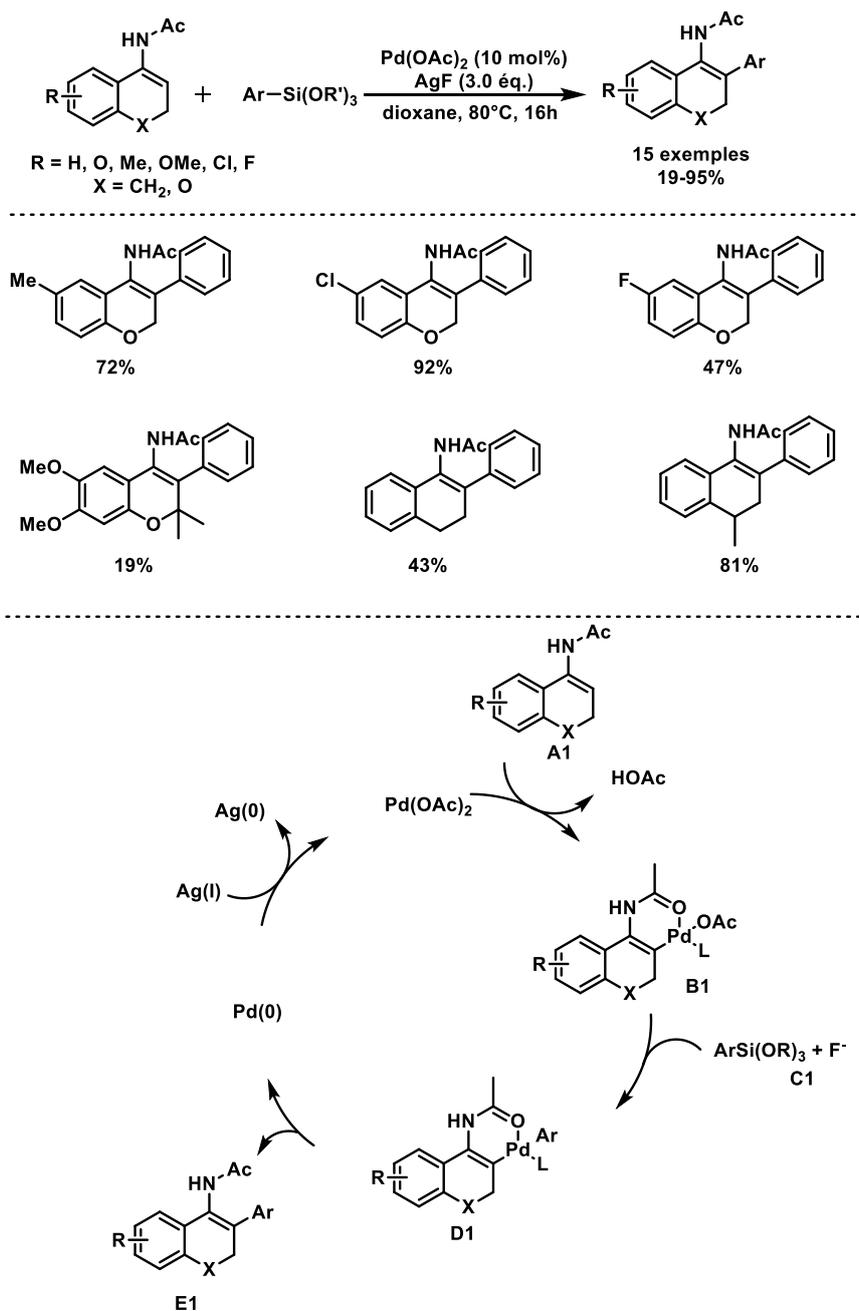


Schéma 4. Arylation d'énamides secondaires catalysées au Pd (II) avec des arylsilanes.

Le mécanisme de cette réaction est similaire à celui de la réaction précédente, l'assistance du groupe acétyle de l'énamide secondaire exocyclique **A1** en présence du Pd (OAc)₂ permet de stabiliser le palladacycle à 6 chaînons **B1**. Ensuite, avec l'activation par les ions fluorures le groupe aryle du silane est transmetalé par l'intermédiaire **B1** pour donner l'intermédiaire **D1** qui subit une élimination réductrice pour donner le composé arylé souhaité et du Pd (0). Enfin, le cycle catalytique est complété par la réoxydation du Pd (0) en Pd (II) par Ag⁺.

Plus récemment en 2021, une réaction similaire d'arylation de liaisons β-C-H d'énamides tertiaires acycliques avec des arylsilanes selon un couplage de type Hiyama

catalysé au Rh (III) a été illustré par Luo et *al* (Schéma 5).¹⁰ La réaction de couplage croisé d'Hiyama est un outil de synthèse attrayant pour forger une nouvelle liaison C–C en raison des avantages évidents liés à l'utilisation de réactifs organosilylés qui sont faiblement toxiques, et disponibles dans le commerce. Une série d'énamides acycliques portant à la fois des groupes électroattracteurs et électrodonneurs sur le groupe aryle situé en alpha de l'énamide a ainsi été testée avec succès donnant les produits arylés souhaités de configuration (*Z*) avec de bons rendements. Les résultats ont révélé que le CuF₂, facilement disponible, était le meilleur additif pour la réaction, et qu'il fonctionnait comme un activateur de silane bifonctionnel et un réoxydant de catalyseur.

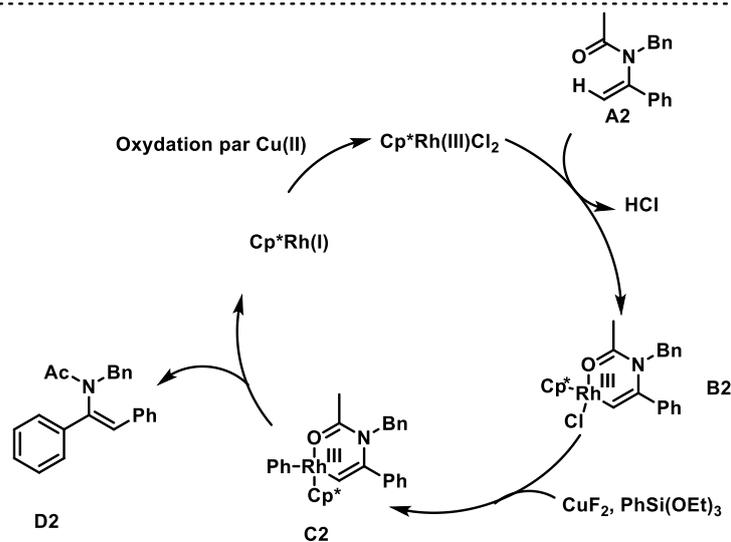
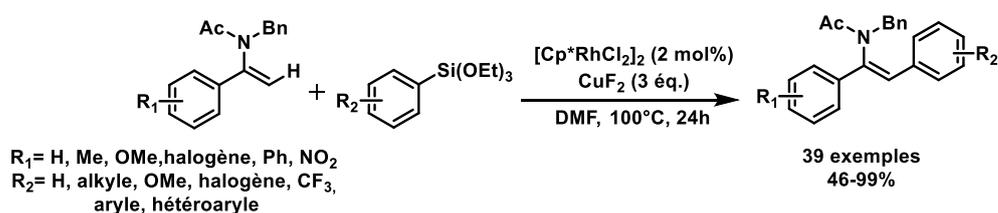


Schéma 5. Arylation d'énamides tertiaires acycliques catalysée au Rh(III) avec des arylsilanes.

En outre, la réaction a bien toléré l'incorporation de substituants méthoxy ou bromo en position para, méta ou ortho des cycles aromatiques des énamides, indiquant la faible influence de l'effet stérique sur la réactivité. Pour le mécanisme, les investigations ont permis aux auteurs de proposer un cycle catalytique. Celui-ci commence avec la cycloméallation de l'énamide **A2** par le complexe cationique Cp*Rh (III) pour donner l'intermédiaire rhodacycle à six membres **B2** *via* une activation C(sp²)–H. Cet intermédiaire subit une étape de

[10] Li, X.; Sun, K.; Shen, W.; Zhang, Y.; Lu, M-Z.; Luo, X.; Luo, H. *Org. Lett.*, **2021**, 23, 31.

transmétallation en présence d'arylsilanes et d'anion fluorure, responsable de l'attaque nucléophile sur le silicium, pour donner l'intermédiaire **C2**. Ce dernier, par élimination réductrice, libère l'énamide arylé **D2** de configuration (*Z*), lié à la complexation induite par le Rh (III) dans le rhodacycle **C2**. Enfin, le cycle est complété par la réoxydation du Rh (I) en Rh (III) en présence de sels de cuivre (II).

Dans la continuité de leurs recherches, le groupe de Loh a développé une voie de synthèse économique en atome vers les *Z*-énamides arylés par couplage déshydrogénant catalysé par le palladium. La sélectivité (*Z*) de la monoarylation est totale, et une seconde arylation peut être réalisée en présence d'acide trifluoroacétique afin d'augmenter la complexité moléculaire (Schéma 6a).¹¹

Cette réaction de couplage déshydrogénant pallado-catalysée a été utilisée par l'équipe de Piersanti en 2016 pour réaliser l'arylation d'énamides spécifiques qui sont des esters méthyliques de *N*-phtaloyl déhydroalanine en présence de dérivés aromatiques non fonctionnalisés comme agent d'arylation (Schéma 6b) ; le diastéréoisomère (*Z*) est formé de manière sélective.¹²

En se basant sur leurs études préliminaires et sur leurs observations, les auteurs ont proposé un mécanisme *via* une palladation électrophile impliquant le complexe **A3**. Effectivement, la formation de cette espèce en milieu acide a été décrite dans les réactions d'arylation réalisées par Fujiwara et *al.*¹³ L'insertion de cette espèce **A3** dans la double liaison de l'énamide **B3** fournit l'espèce **C3**. Cette dernière subit une élimination β -*syn* pour donner la molécule finale **D3** de configuration (*Z*).

[11] Pankajakshan, S.; Xu, Y.-H.; Cheng, J. K.; Low M. T.; Loh, T.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5701.

[12] Bartoccini, F.; Cannas, D. M.; Fini, F.; Piersanti, G. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 2762.

[13] (a) Moritani, I.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *8*, 1119. (b) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 633. (c) Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 7166.

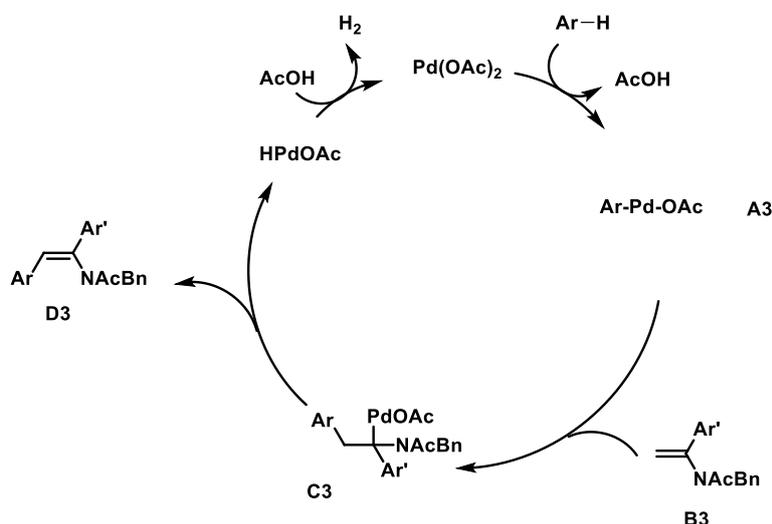
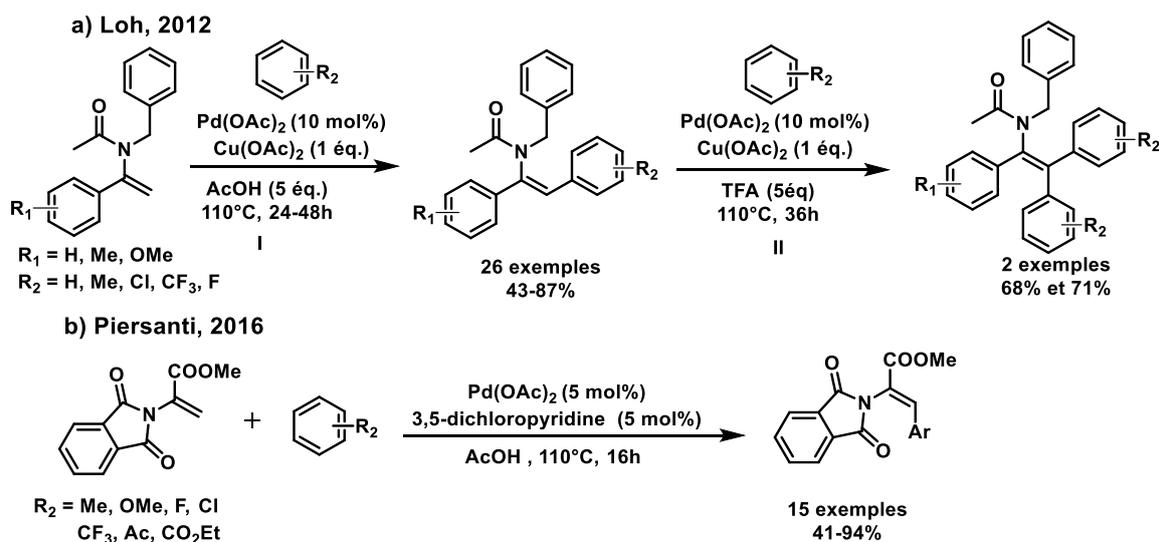


Schéma 6. Arylation d'énamide catalysée au Pd(II) en milieu acide.

En 2013, notre équipe a montré l'utilité des sels de diaryliodonium symétriques et non symétriques comme source d'aryle dans l'arylation directe catalysée par le cuivre (I) des énamides cycliques (Schéma 7).¹⁴ Cette transformation a montré une bonne tolérance vis-à-vis de divers groupes fonctionnels ainsi qu'une totale régiosélectivité pour la position C-3. Cependant, les sels de diaryliodonium qui sont stériquement encombrés (ex. *ortho*-substitués) ont montré une faible réactivité ne permettant pas d'obtenir les composés arylés correspondant attendus. Lorsque la réaction est effectuée sur les énamides cycliques à 7

[14] Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Belhomme, M.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 278.

chainons en présence de 5 équivalents de sels de diaryliodonium, la di-arylation en position C-2 et C-3 est observée.

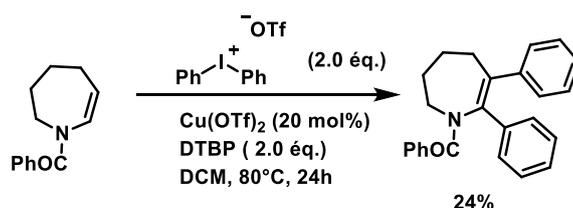
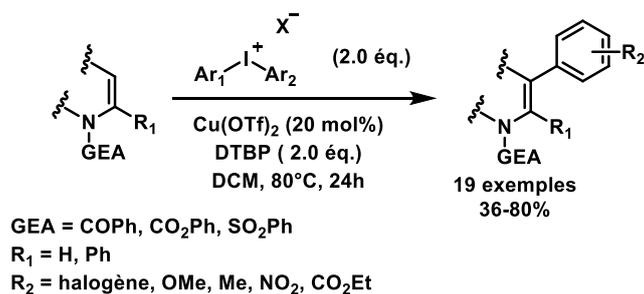


Schéma 7. Arylation d'énamides tertiaires avec des sels d'aryliodonium.

Selon les études de Gaunt,¹⁵ un mécanisme plausible a été proposé (Schéma 8).¹⁴ Premièrement, l'insertion oxydante du sel de diaryliodonium en présence de sel de cuivre (I) donnerait l'intermédiaire **A4**. Ensuite, l'addition électrophile des espèces Cu (III) – aryle sur la position C-3 riche en électrons de l'énamide produit un cation **B4**, qui par élimination réductrice et déprotonation produit le composé souhaité.

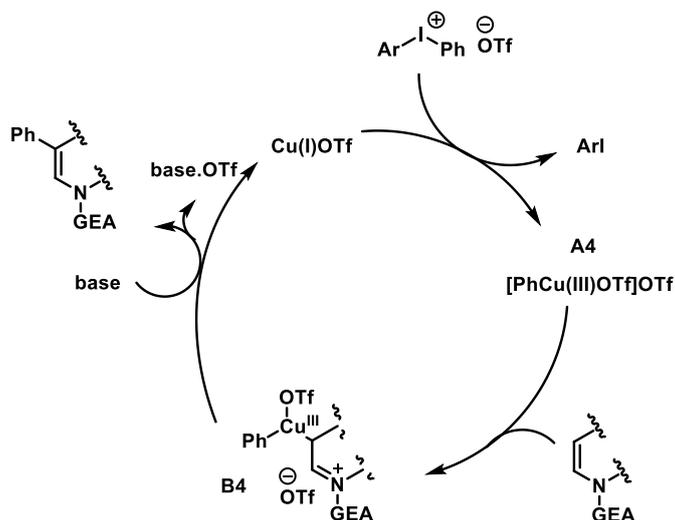


Schéma 8. Mécanisme de l'arylation d'énamides tertiaires catalysé par le cuivre en présence de sels d'aryliodonium.

[15] (a) Phipps, R.J.; Grimster, N.P.; Gaunt, M.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8172. (b) Phipps, R.J.; McMurray, L.; Ritter, S.; Duong, H.A.; Gaunt, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 10773.

2.2. Oléfination

En 2011, l'équipe de Loh a décrit une réaction catalysée au palladium pour l'introduction d'acrylates activés (*E*) en position β d'énamides. Dans cette réaction, le dioxygène est utilisé comme oxydant (Schéma 9).¹⁶ Le mécanisme proposé pour cette réaction commence par l'activation de la liaison β -C(sp²)-H de l'énamide secondaire par l'acétate de palladium (II). Ceci conduit à la formation de l'intermédiaire palladié cyclique **A5**, détecté par diffraction des rayons X et RMN du proton. Puis, **A5** subit une coordination de l'acrylate conduisant au complexe **B5**. Ce dernier, réalise une *syn*-insertion suivie d'une β -*syn*-élimination pour former le composé souhaité. Enfin, le Pd (0) est réoxydé en Pd (II) en présence de dioxygène.

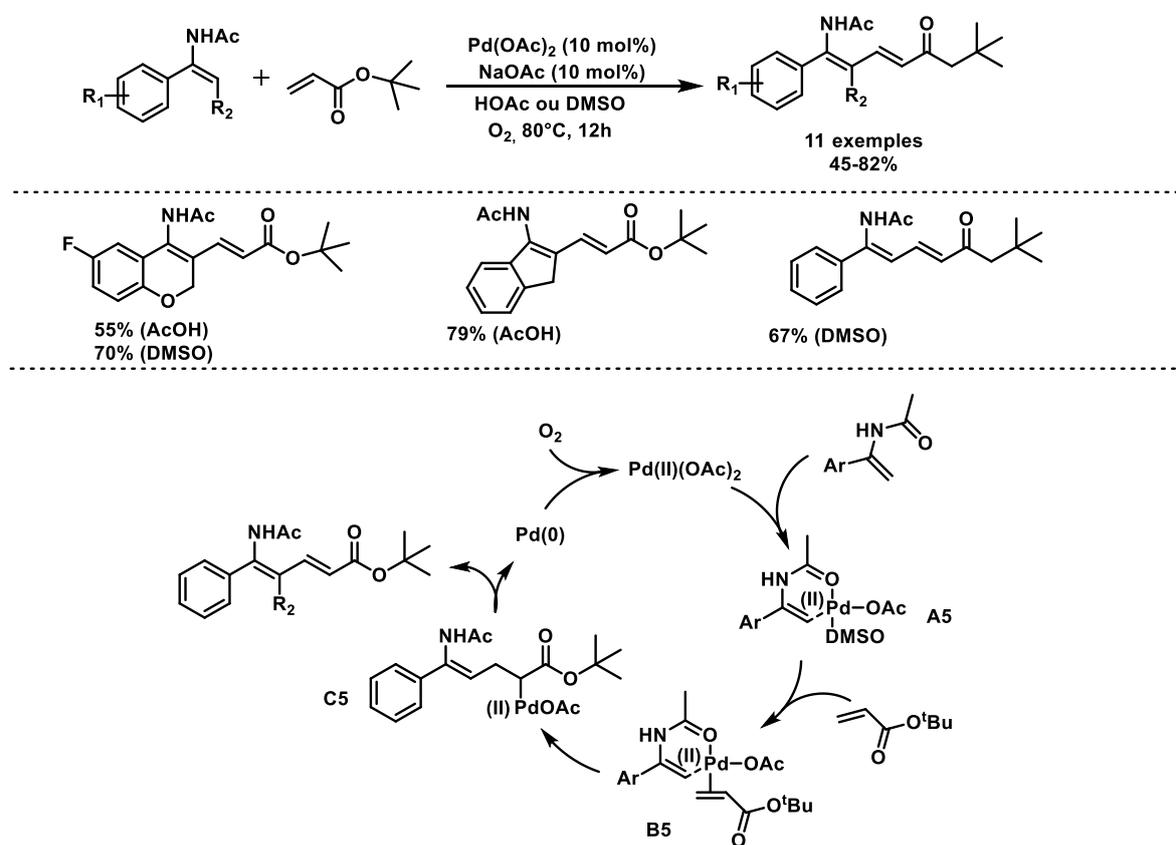


Schéma 9. Oléfination d'énamides secondaires catalysée au Pd (II).

[16] Xu, Y.-H.; Chok, Y. K.; Loh, T.-P. *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 1822.

Par ailleurs, notre groupe a mis en place une approche douce et efficace pour l'alcénylation directe des énamides non aromatiques *via* une activation C–H catalysée au palladium (II) (Schéma 10),¹⁷ selon le mécanisme de Fujiwara-Moritani.¹³

Ce système catalytique a été appliqué avec succès sur une large gamme d'énamides conduisant aux composés attendus avec des rendements modérés à bons.

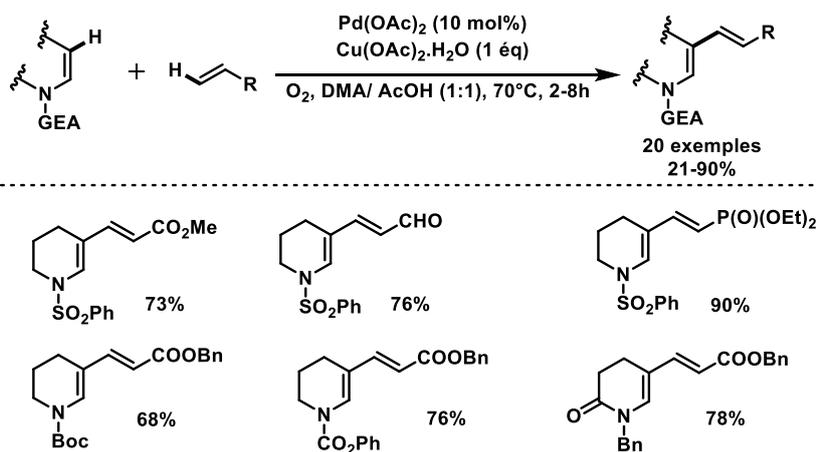


Schéma 10. Oléfination d'énamides secondaires catalysée au Pd (II).

Concernant le mécanisme, des études préliminaires ont permis d'envisager une voie de palladation électrophile. D'abord, le complexe palladié **A6** est formé par réaction de l'énamide avec le Pd (OAc)₂. Ensuite, **A6** réagit avec l'alcène et fournit l'espèce palladiée **B6**. Celle-ci subit finalement une élimination β-*syn*, conduisant à la formation du produit final **C6** de configuration (*E*), la plus stable. Le Cuivre (II) réoxyde le palladium (0) pour régénérer le palladium (II) et donner du cuivre (I). Enfin, O₂ réoxyde le cuivre (I) en cuivre (II) (Schéma 11).

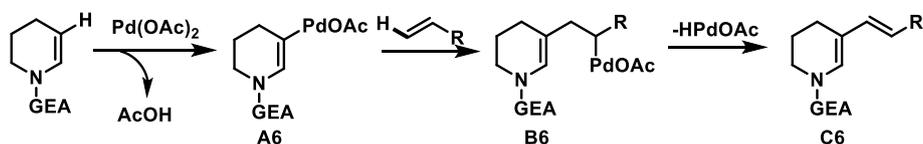


Schéma 11. Mécanisme de l'oléfination d'énamide secondaires catalysée au Pd (II).

[17] Gigant, N.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3304.

2.3. Fluoroalkylation

Avec les progrès considérables de la médecine et de la biochimie au cours de la dernière décennie, les molécules contenant des fragments trifluorométhyle sont devenues particulièrement attrayantes, principalement en raison de leurs propriétés électroniques spécifiques, de leur stabilité métabolique et de leur lipophilie.^{18,19} En raison de ses caractéristiques uniques, l'incorporation de groupe trifluorométhyle ou de ses analogues est progressivement devenue une routine dans l'industrie pharmaceutique et agrochimique afin de trouver de nouveaux candidats actifs, dont quelques exemples sont décrits ci-dessous (Schéma 12).

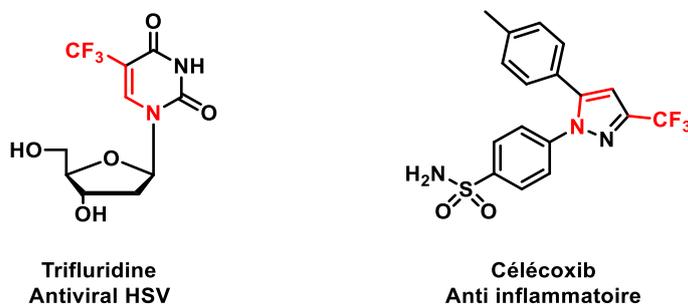


Schéma 12.

Dans ce cadre, en 2012, des travaux pionniers de l'équipe de Loh ont permis de réaliser la réaction de trifluorométhylation d'énamides secondaires non aromatiques catalysée par le cuivre. Les conditions réactionnelles mettent en œuvre le réactif de Togni II (1-trifluorométhyle-1,2-benziodoxol-3(1H) -one) en tant que source électrophile et/ou radicalaire du groupe trifluorométhyle, offrant un accès aux énamides β -trifluorométhylés avec de bons rendements et une diastéréosélectivité élevée en faveur de l'isomère (*E*). Concernant le mécanisme, les auteurs proposent la formation d'un iodonium électrophile **A7** entre le réactif de Togni et le Cu(I). Ce dernier venant ensuite s'insérer sur la double liaison de l'énamide acyclique secondaire pour donner un pont iodonium **B7** entre les positions C-2 et C-3 de l'énamide. **B7** est en équilibre avec l'imine correspondante **B7'**. Après élimination du groupe aryle iodé suivi d'une complexation avec le Cu (I), l'imine trifluorométhylée **D7** en

[18] Smart, B. E. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 1555.

[19](a) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science.*, **2007**, 317, 1881. (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 320.

position β de l'atome d'azote est obtenue. Enfin, le produit final **E7** est formé après déprotonation (Schéma 13).²⁰

Pour prouver la formation de l'intermédiaire imine **C7**, les auteurs ont effectué la réaction dans les conditions standards en substituant le THF par le méthanol introduisant alors une espèce nucléophile en excès pour piéger l'imine mise en jeu. Ceci a permis de confirmer une partie du mécanisme puisqu'ils ont réalisé la di-fonctionnalisation de divers énamides secondaires pour obtenir divers éther d'hémiacétal trifluorométhylés **C7'**.

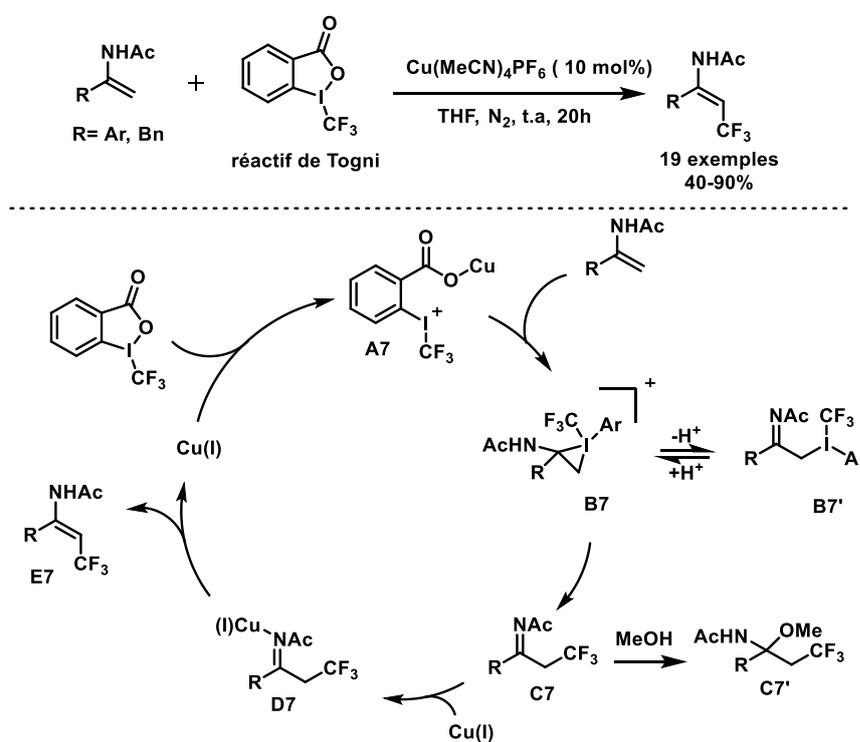


Schéma 13. Trifluorométhylation d'énamides secondaires non aromatiques.

Une version similaire de trifluorométhylation d'énamides catalysée par le Fe (II), un métal abondant et non toxique, a également été élégamment développée par notre groupe. Effectivement en 2015, Gillaizeau *et al.* ont développé une trifluorométhylation d'énamides en C-3, catalysée par le fer selon un processus radicalaire. Les énamides trifluorométhylés sont obtenus suivant des conditions douces avec des rendements de 31–95% (Schéma 14). Le dérivé oxotrifluorométhylé a été isolé avec un rendement de 55% sous forme de mélange de

[20] Feng, C.; Loh, T.-P. *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 3458.

diastéréoisomères (*cis/trans* 45:55), lorsque la réaction a été stopée prématurément au bout de 2h. Il a également été démontré que la réaction pouvait être conduite en présence de solvant vert (ex. PEG-200, TPGS-750, glycerol, [BMIM][PF₆]).

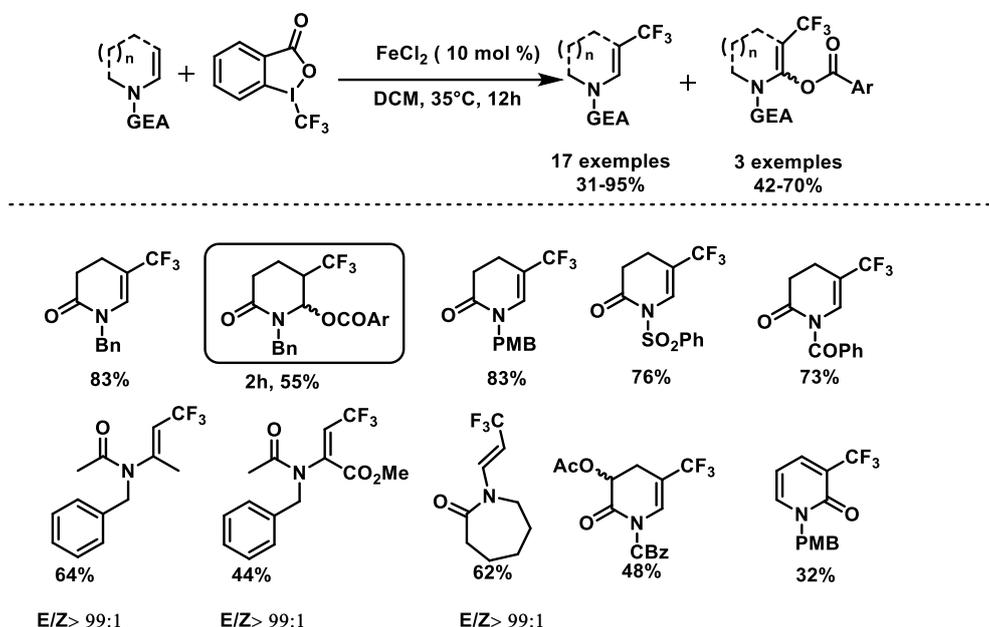


Schéma 14. Trifluorométhylation d'énamides tertiaires catalysée au Fe (II).

Les auteurs ont mené plusieurs observations qui ont permis de postuler le mécanisme décrit ci-dessous (Schéma 15),²¹ et faisant intervenir la formation d'un radical CF₃[•] qui est généré par la réduction mono-électronique du réactif de Togni II **B8** en présence de Fe (II) et libérant l'ion aryle carboxylate. Premièrement, le radical CF₃[•] libéré va s'insérer en position β de l'azote, position la plus nucléophile de l'énamide, et induire la formation du radical en position α, position la plus électrophile pour donner **A8**. Un deuxième transfert mono-électronique entre cet intermédiaire radicalaire **A8** et le complexe de Fe (III) va permettre de régénérer le degré d'oxydation initial du Fe (II) et former l'espèce carbocationique **C8** ainsi que sa forme limite correspondante, l'ion iminium **C'8**. L'ion carboxylate présent dans le milieu va alors jouer le rôle de nucléophile et venir s'additionner sur l'intermédiaire **C8** ou **C'8** pour donner un mélange de deux diastéréoisomères, *cis* et *trans*, respectivement **E8** et **E'8**. Enfin, l'ion carboxylate joue également le rôle de base et initie l'élimination en arrachant le proton au pied du CF₃ qui est plus labile pour donner l'énamide souhaité **D8** à partir du composé *cis* **E8**.

[21] Rodriguez, R. Rey.; Retailleau, P.; Bonnet P.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 3572.

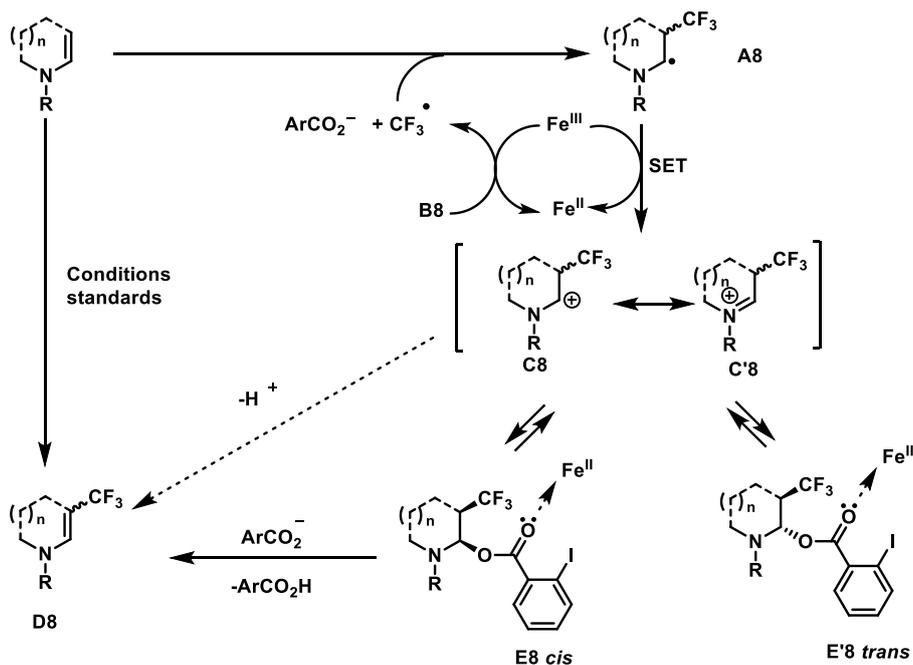


Schéma 15. Mécanisme de trifluorométhylation d'énamides tertiaires catalysée au Fe (II).

L'équipe de Gillaizeau a également montré en 2014, qu'il est possible de manière inédite d'introduire la fonction difluoroester en position β d'un énamide *via* une catalyse au cuivre (I) (Schéma 16). N'observant pas d'inhibition de la réaction en présence de piègeurs de radicaux comme le TEMPO, cette équipe a proposé un mécanisme non radicalaire.

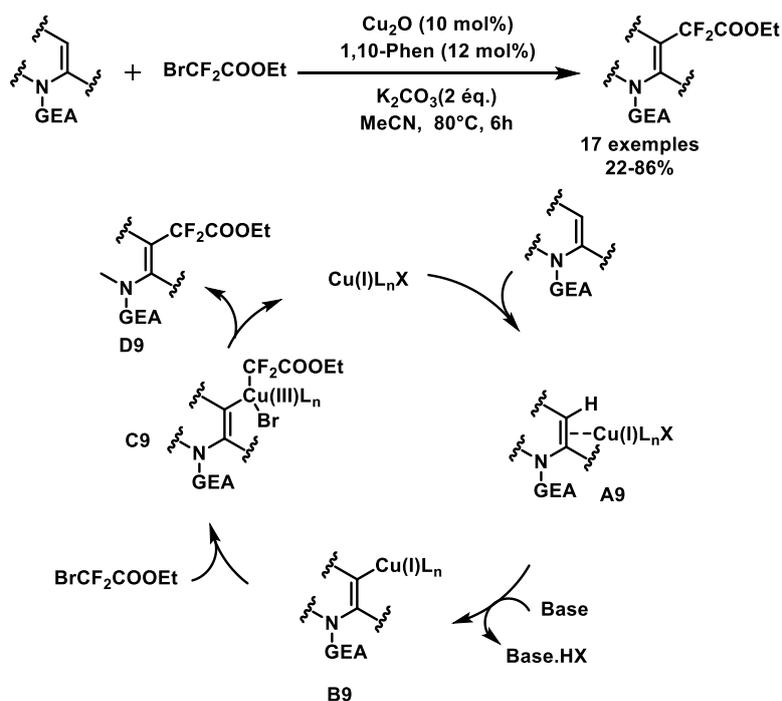


Schéma 16. Trifluoroalkylation d'énamides tertiaires catalysée au Cu(I).

Le mécanisme fait intervenir le couple Cu (I) / Cu (III) avec formation de l'espèce intermédiaire **C9** qui est un complexe de cuivre (III) après insertion du cuivre (I)/phénantroline sur la double liaison de l'énamide. Suite à cela, l'élimination réductrice de cette espèce conduit à l'énamide **D9** permettant d'observer en voltamétrie cyclique les différents pics d'oxydation des espèces mises en jeu (Schéma 16).²²

Pour finir, Yu *et al* ont développé une méthode de trifluorométhylation d'énamides induite par la lumière blanche en utilisant le réactif d'Umemoto. Cette alkylation s'effectue en absence de métal et à température ambiante et donne les énammides trifluorométhylés avec de bons rendements et une stéréosélectivité élevée en faveur du diastéréomère (*E*). Sous irradiation à la lumière visible, le réactif d'Umemoto **B10** peut se dissocier en radical CF_3^\bullet **C10** et en radical cation soufré **D10**. Le radical CF_3^\bullet **C10** est piégé par la position C-3 de l'énamide **A10** pour donner le radical intermédiaire **E10** qui est ensuite oxydé en iminium **G10**. Le réactif d'Umemoto **B10** et le cation radical **D10** peuvent servir d'oxydant. Enfin, à partir de **G10**, le proton au pied du trifluorométhyle qui est plus acide est éliminé à l'aide d'une base pour donner l'énamide trifluorométhylée **H10** (Schéma 17).²³

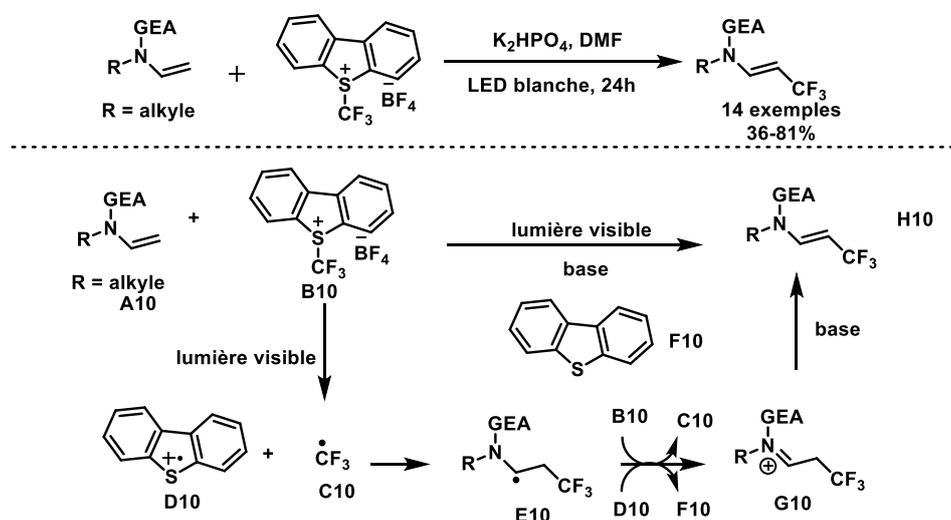


Schéma 17. Trifluorométhylation d'énamide induite par la lumière visible en présence du réactif d'Umemoto.

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

[23] Wang, H.; Cheng, Y.; Yu, S. *Sci. China Chem.*, **2016**, 59, 195.

2.4. Alkylation

Ces dernières années, des efforts continus ont été menés pour l'alkylation des énamides.^{5,24}

En 2016, Loh *et al.* ont exploré avec succès l'alkylation C–H d'énamides avec divers composés α -bromo carbonyle selon un processus radicalaire (Schéma 18).²⁵ Sur la base d'expérience de contrôle, un mécanisme plausible a été proposé. Un radical alkyle **A11** est généré par la réaction de $[Pd^0Ln]$ avec le composé α -bromo carbonyle *via* le clivage catalysé par le palladium de la liaison C–Br. Ce radical réagit sur la position la plus nucléophile de la double liaison de l'énamide conduisant au radical **B11**. Puis, les auteurs proposent que le complexe $[BrPd^II Ln]$ réagit ensuite avec **B11** pour fournir l'espèce **C11** contrairement à ce que l'on observe habituellement, qui est l'oxydation du radical en α de l'azote. Enfin, **C11** subit une *syn*- β -élimination donnant lieu au produit final **D11**.

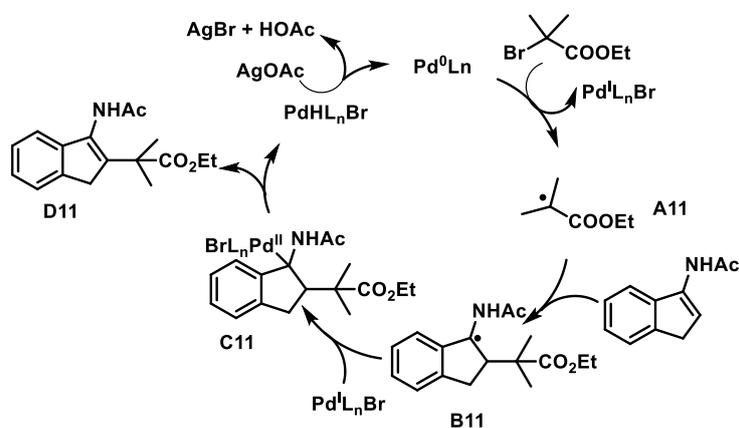
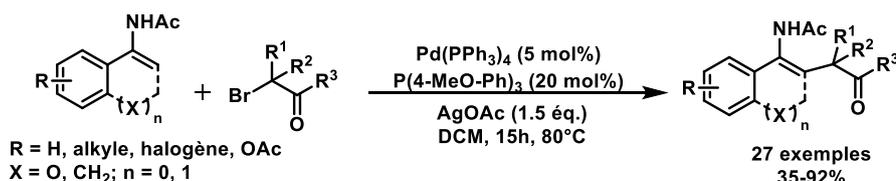


Schéma 18. Alkylation d'énamides secondaires catalysée au Pd (0).

Le groupe de Loh et Zhao a décrit une réaction d'alkylation décarboxylante d'énamides catalysée par la lumière visible (Led bleue) en présence du complexe $fac-Ir(ppy)_3$ et d'esters

[24] Huang, Q.; Suravarapu, S.R.; Renaud, P.A. *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 2225.

[25] Ding, R.; Huang, Z.-D.; Liu, Z.-L.; Wang, T.-X.; Xu Y.-H.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 5617.

de *N*-hydroxyphtalimide en tant qu'agents d'alkylation (Schéma 19).²⁶ Cette transformation est applicable à une large gamme d'énamides acycliques conduisant aux produits alkylés de configuration (*E*) correspondant avec des rendements modérés à bons. Concernant le mécanisme, les auteurs ont proposé que l'espèce Ir (III) excitée transfère un électron à l'ester de la *N*-hydroxyphtalimide **A12** suivi d'une décarboxylation pour donner le radical alkyle R[•]. Ce dernier réagit avec la double liaison de l'énamide conduisant au radical **B12**. Celui-ci est converti en cation **C12** en donnant un électron au complexe d'Ir (IV). **C12** est ensuite déprotoné pour donner le produit alkylé **D12**.

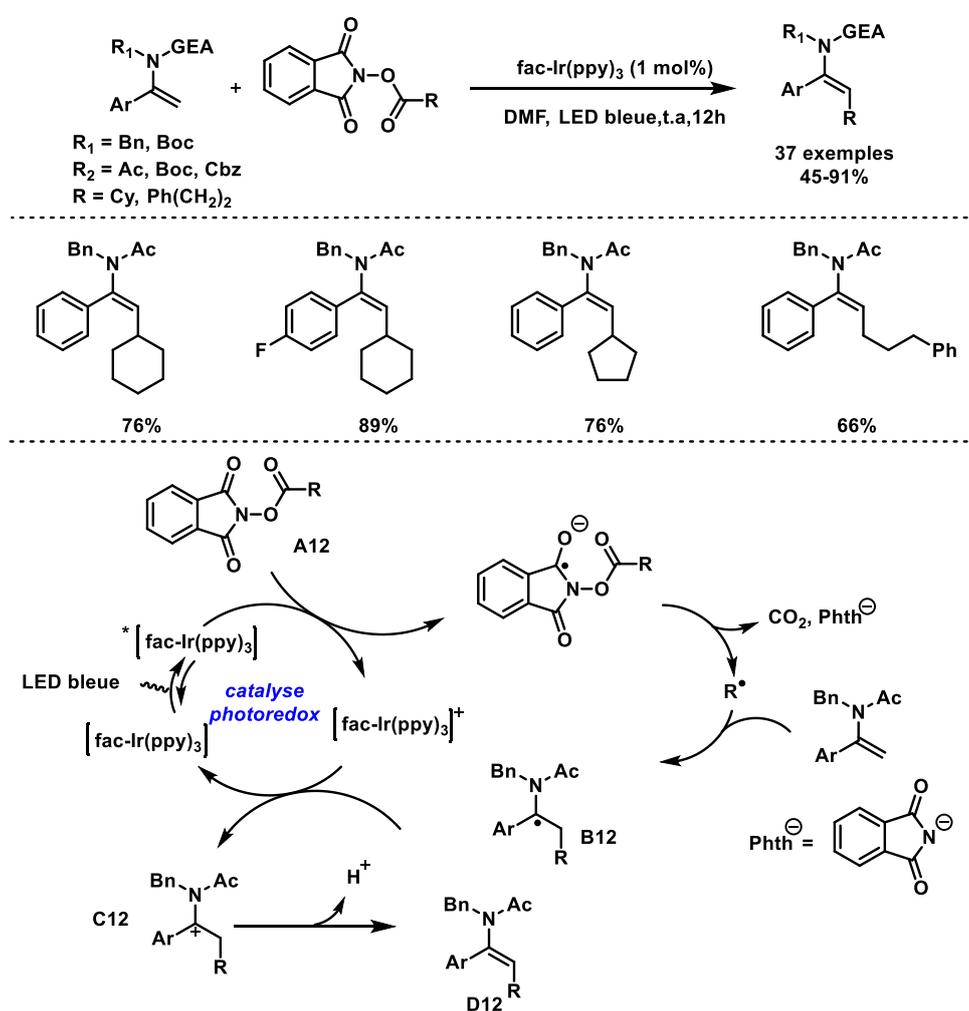


Schéma 19. Alkylation d'énamides tertiaires acycliques photo-induite.

Aussi, le même groupe a développé en 2019 une méthodologie d'alkylation de liaisons C–H d'énamides catalysée par Ag (I) en utilisant des acides carboxyliques non activés comme

[26] Guo, J.-Y.; Zhang, Z.-Y.; Guan, T.; Mao, L.-W.; Ban, Q.; Zhao, K.; Loh, T.-P. *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 8792.

agents d'alkylation (Schéma 20).²⁷ Les auteurs ont constaté une inhibition totale de la réaction en présence d'un piègeur de radicaux libre tel que le TEMPO. Le groupe de Loh a donc suggéré un mécanisme radicalaire. Premièrement le catalyseur Ag (I) est oxydé par un anion persulfate pour générer Ag (II) et un anion radical sulfate. Ensuite, Ag (II) capte un électron de l'acide carboxylique qui subit également une décarboxylation pour fournir le radical alkyle R• et régénérer le cation Ag⁺. Ce radical alkyle réagit avec l'énamide pour donner le radical **A13**. **A13** est oxydé par le radical anion sulfate SO₄^{-•} ou le peroxydisulfate de potassium en cation **B13**. Ce dernier est en équilibre avec l'ion iminium correspondant **B'13**. Enfin, la déprotonation de **B13** (ou **B'13**) conduit à la formation des énamides alkylés **C13** souhaités de configuration (*E*), la plus stable.

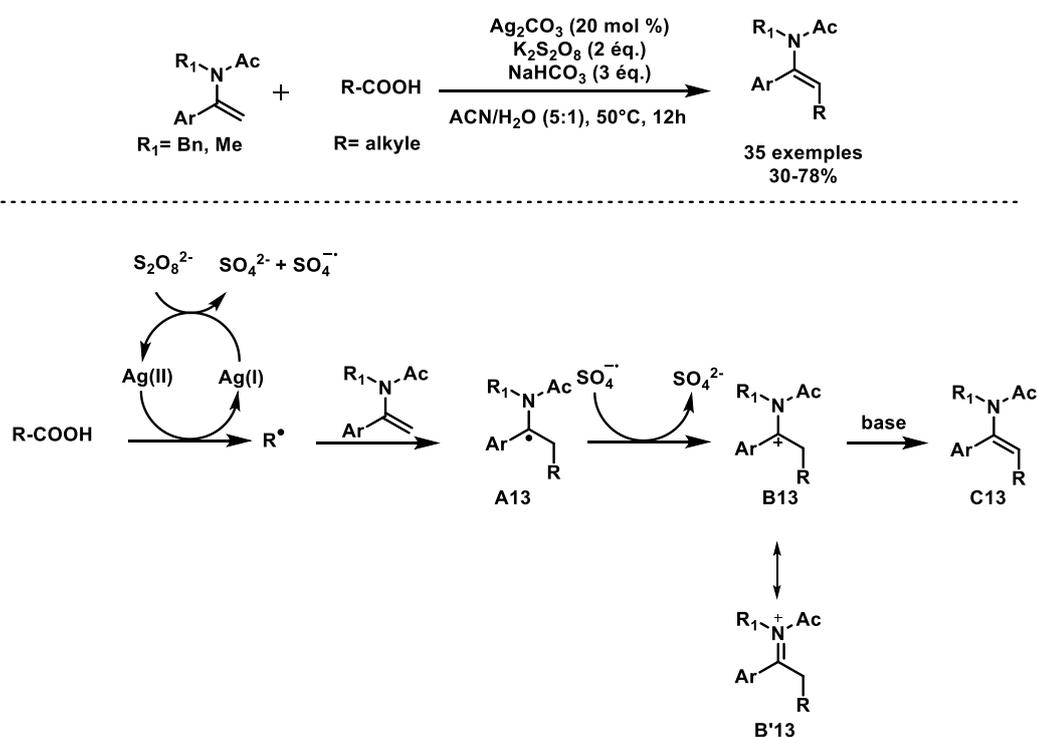


Schéma 20. Alkylation d'énamides tertiaires acycliques avec des acides carboxyliques.

[27] Guo, J.-Y.; Guan, T.; Tao, J.-Y.; Zhao, K.; Loh, T.-P. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 8395.

2.5. Carbonylation

Les composés carbonylés sont très importants en synthèse organique et de ce fait, plusieurs groupes ont développé des méthodes pour introduire le motif carbonyle dans des molécules organiques.²⁸

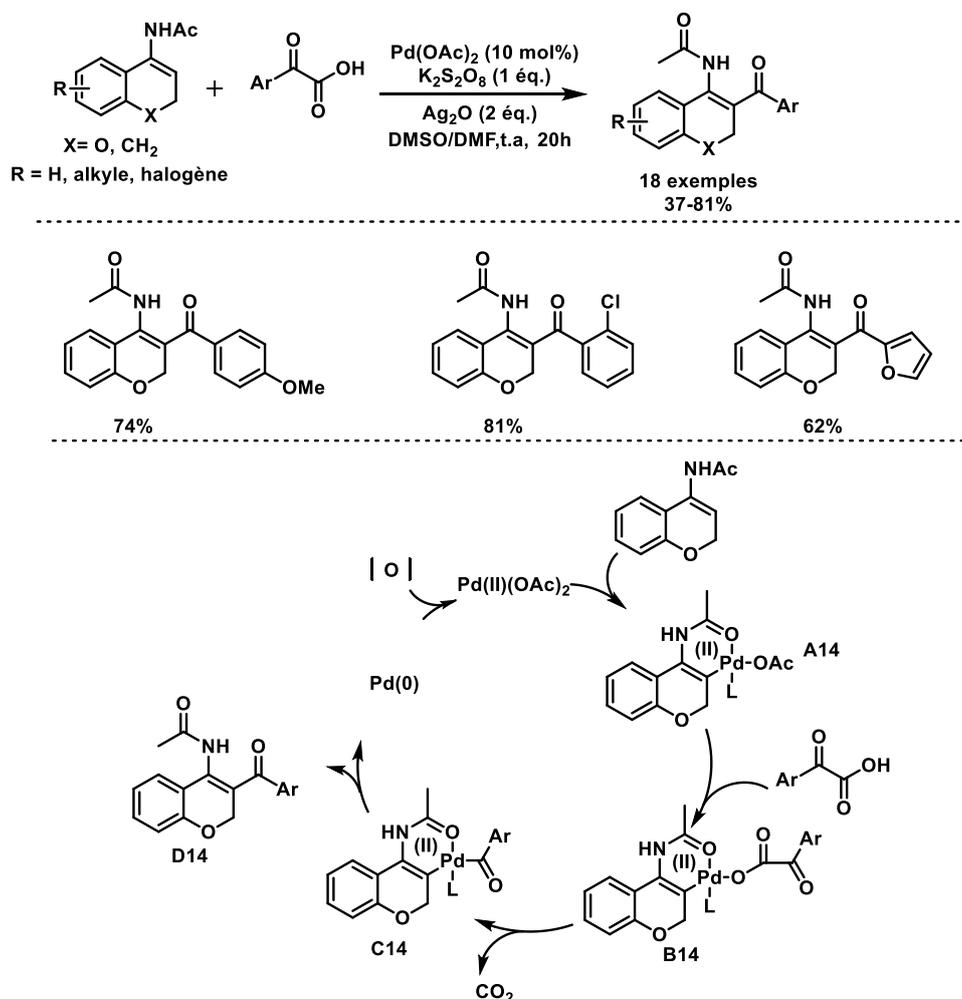


Schéma 21. Acylation d'énamides secondaires catalysée au Pd (II) avec des acides α -oxo carboxyliques.

Duan *et al.* ont décrit une acylation décarboxylante d'énamides cycliques *via* une activation de liaisons C–H en utilisant des acides α -oxo carboxyliques comme réactifs d'acylation (Schéma 21).²⁹ L'activation de liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ d'énamides en présence de Pd (II) conduit à la formation du palladacycle à 6 chaînons **A14** stabilisé par coordination avec les

[28] (a) Brunet, J.-J.; Chauvin, R. *Chem. Soc. Rev.*, **1995**, *24*, 89. (b) Gadge, S.T.; Bhanage, B.M. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 10367. (c) Gadge, S.T.; Bhanage, B.M. *Synlett*, **2013**, *24*, 981.

[29] Wang, H.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4358.

doublets libres d'électrons de l'oxygène du groupe acétyle de l'énamide secondaire. Cet intermédiaire réagit *via* un échange de ligands avec les acides α -oxo carboxyliques plus nucléophiles pour donner le complexe de palladium **B14**. Ce dernier par décarboxylation donne **C14**. Une élimination réductrice de **C14** se produit pour donner les composés attendus **D14**. Enfin, $K_2S_2O_8$ et Ag_2O oxydent le Pd (0) en Pd (II).

Hu, Loh *et al.* ont décrit une réaction de couplage oxydatif des énamides avec des formamides utilisés comme agents de carbonylation pour donner les composés attendus de configuration (*Z*). Les études mécanistiques ont permis de comprendre que le Fe (II) réagit avec la DTBP par transfert monoélectronique pour donner trois espèces : le radical *tert*-butoxyde $t\text{-BuO}^\bullet$, l'anion *tert*-butoxyde $t\text{-BuO}^-$ et le complexe de Fe (III). Le radical *tert*-butoxyde $t\text{-BuO}^\bullet$ attaque le formamide pour donner le radical **A15**. Ce dernier réagit avec l'énamide en présence de Fe (III) pour donner le radical **B15**. Ce radical peut être oxydé pour donner le cation **C15**. Après déprotonation du cation **C15**, le composé final **D15** est obtenu (Schéma 22).³⁰

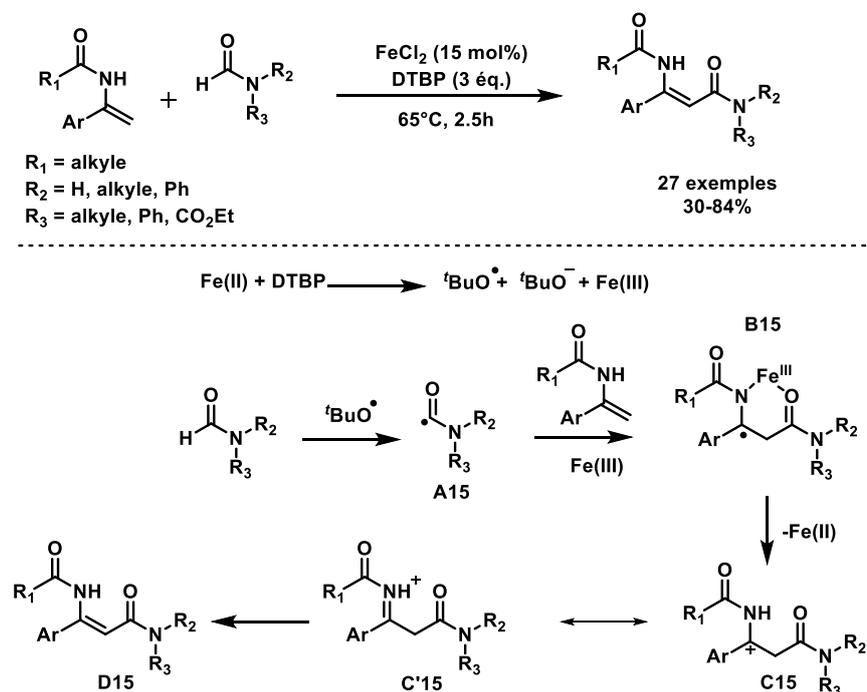


Schéma 22. Amidation d'énamides secondaires catalysée au Fe (II).

[30] Shen, Z.-Y.; Cheng, J.-K.; Wang, C.; Yuan, C.; Loh, T.-P.; Hu, X.-H. *ACS Catal.*, **2019**, *9*, 8128.

2.6. Sulfonylation

Les β -amido sulfones sont des motifs importants qui sont présents dans de nombreuses molécules bioactives et molécules naturelles.³¹ Par conséquent, le développement de méthodes pour la préparation de β -amidovinyl sulfones est vraiment recherché.³² Parmi les approches possibles, la sulfonylation directe des énammides fournit une voie facile d'accès à ces composés.

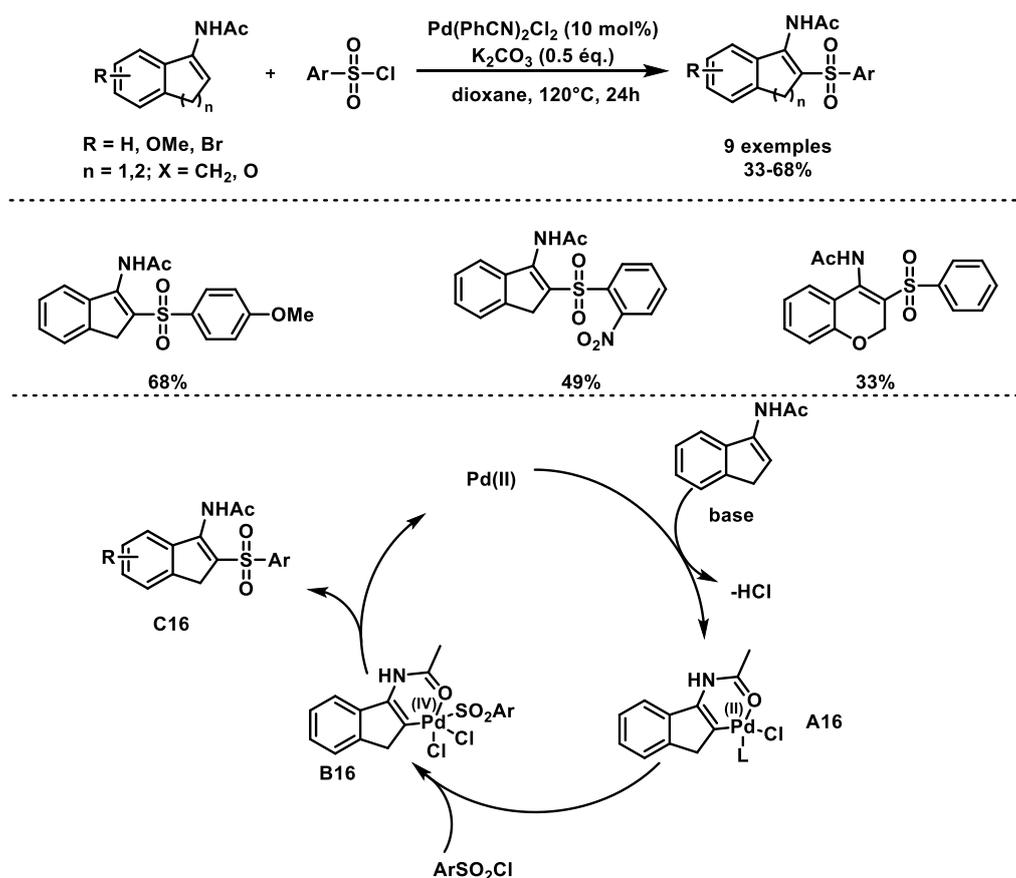


Schéma 23. Sulfonylation d'énammides catalysée au Pd (II).

En 2013, Loh et *al.* ont mis au point une réaction de sulfonylation directe de liaisons C–H d'énammides exocycliques, catalysée par le palladium en présence de chlorures de sulfonyle (Schéma 23).³³ Divers chlorures d'arylsulfonyles ont ainsi montré une bonne compatibilité

[31] (a) Lim, K. M.-H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3201. (b) Nishimura, T.; Takiguchi, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9086. (c) Pal, T. K.; Dey, S.; Pathak, T. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 3034. (d) Palmer, J. T.; Rasnick, D.; Klaus, J. L.; Brömme, D. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 3193.

[32] (a) Arastu-Kapur, S.; Ponder, E. L.; Fonović, U. P.; Yeoh, S.; Yuan, F.; Fonović, M.; Grainger, M.; Phillips, C. I.; Powers, J. C.; Bogyo, M. *Nat. Chem. Biol.*, **2008**, *4*, 203. (b) Yuan, F.; Verhelst, S. H. L.; Blum, G.; Coussens, L. M.; Bogyo, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 5616.

[33] Xu, Y.-H.; Wang, M.; Lu, P.; Loh, T.-P. *Tetrahedron.*, **2013**, *69*, 4403.

dans les conditions optimisées, et les produits souhaités ont été obtenus avec des rendements modérés. Pour le mécanisme, il a été postulé que l'énamide et le Pd (II) forment l'espèce palladiée **A16** à 6 chaînons en milieu basique. Par addition oxydante entre le chlorure d'arylsulfonyle et l'espèce **A16**, le complexe de Pd (IV) **B16** est obtenu. Ce complexe subit ensuite une élimination réductrice pour fournir le composé attendu **C16** tout en régénérant le Pd (II).

L'équipe de Yu avait décrit une année plutôt une réaction de sulfonation de liaisons C–H d'énamides induite par la lumière visible. Pour cela les auteurs ont employé le complexe $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6]$ comme photocatalyseur. Cette réaction tolère un large éventail d'énamides et de chlorures de sulfonyle pour donner des β -amidovinyl sulfones avec de bons rendements (Schéma 24).³⁴ Pour le mécanisme, les auteurs ont proposé la formation du radical sulfonyle **A17** par transfert d'électron entre l'Ir (III) excité et le chlorure de sulfonyle. Après addition entre le radical sulfonyle et l'énamide on obtient l'espèce radicalaire **B17**. Celle-ci est ensuite oxydée en présence d'Ir (IV) pour fournir le cation **C17**. Ce dernier conduit au composé attendu après déprotonation.

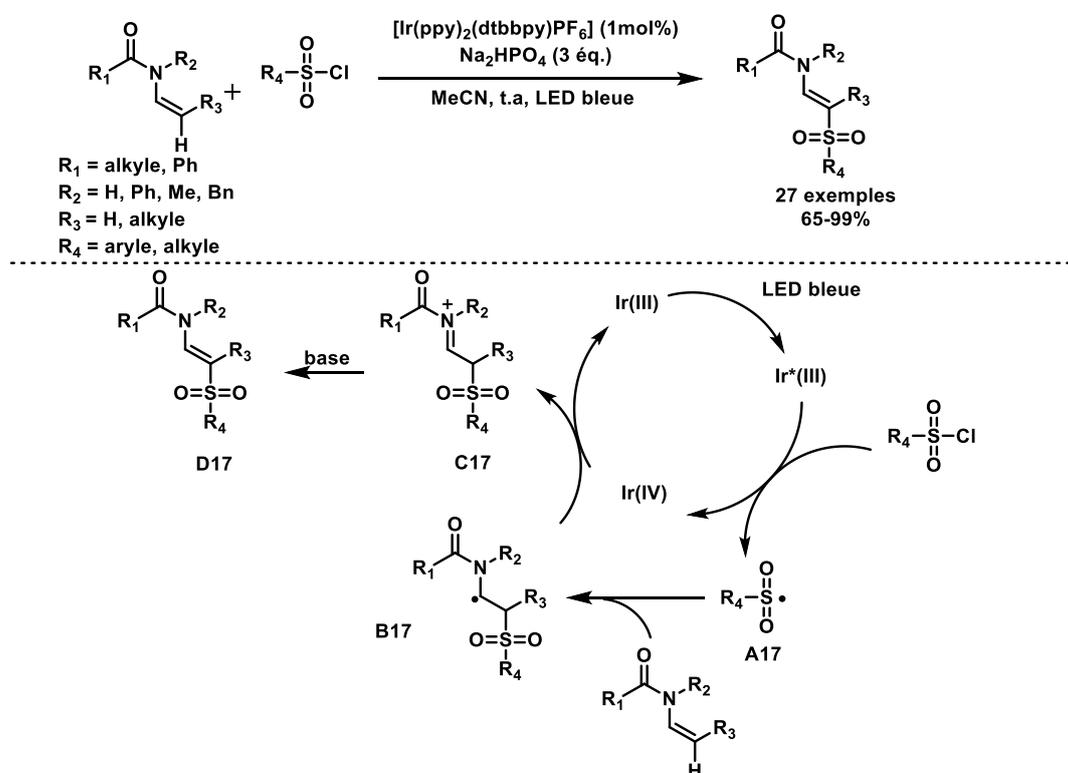


Schéma 24. Sulfonation d'énamides tertiaires acycliques photo-induite.

[34] Jiang, H.; Chen, X.-J.; Zhang, Y.; Yu, S.-Y. *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 809.

2.7. Phosphorylation

Ces dernières années, la réaction de couplage métallo-catalysée pour la construction de liaison C–P est apparue comme une alternative intéressante aux méthodes classiquement employées jusqu’alors. Parmi celles-ci, les réactions de couplages déshydrogénantes entre les liaisons C–H et P–H ont attiré l’attention du fait du gain d’étapes et d’atomes. Par ailleurs, Les énamides β -phosphorylés sont des blocs de construction utiles qui peuvent être facilement transformés en cétones α -phosphorylées.³⁵ Ils peuvent également être utilisés en hydrogénation asymétrique sous la forme d’un oxyde de β -aminophosphine chiral.

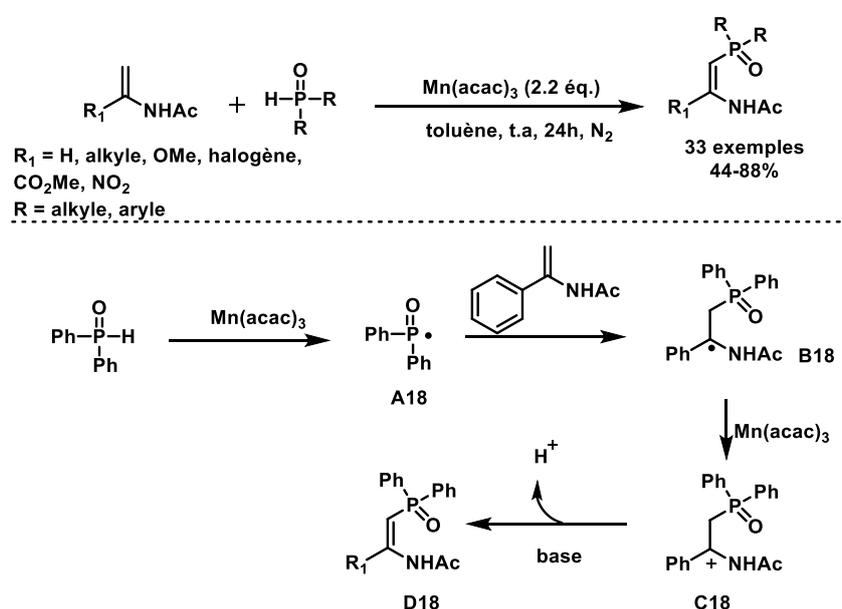


Schéma 25. Phosphorylation d'énamides secondaires médiée par $\text{Mn}(\text{acac})_3$.

En 2019, le groupe de Zhang a décrit une réaction de phosphorylation d'énamides médiée par le Mn (III) en milieu oxydant (Schéma 25).³⁶ Pour réaliser cette transformation, les auteurs ont utilisé le $\text{Mn}(\text{acac})_3$ comme agent oxydant en présence d'oxyde de phosphine secondaire comme agent de phosphorylation. Cette réaction a montré une bonne compatibilité vis-à-vis de plusieurs groupes fonctionnels, et les énamides acycliques phosphorylés sont obtenus avec des rendements modérés à bons avec une sélectivité très élevée puisqu'il se forme uniquement le diastéréoisomère (Z). Les études DFT ont démontré

[35] Tang, K.Y.; Yi, H.; Li, Y.; Cheng, Y.; Liu, C.; Lei, A. *Angew. Chem. Int.Ed.*, **2015**, *54*, 6604.

[36] Liu, Y.; Liu, Z.; Zhang, Y.-H.; Xiong, C. *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 3492.

que l'énergie du produit (*Z*) est inférieure de 2kcal/mol à celle de son isomère (*E*) en raison de liaison hydrogène intramoléculaire possible favorisant la formation des produits (*Z*).

Sur le plan mécanistique, la réaction entre l'oxyde de phosphine secondaire et le sel de Mn (III) génère le radical phosphoryle **A18**. Ce dernier réagit avec l'énamide pour former l'intermédiaire **B18**. Celui-ci subit une oxydation en présence du Mn (III) pour donner le cation **C18**. Enfin la déprotonation de **C18** conduit à la formation du composé attendu **D18**.

Notre équipe a décrit une méthode simple pour la phosphorylation directe de liaisons C–H d'énamides en absence de métal.³⁷ Cette réaction s'effectue en présence de sel de diphenyliodonium et de triéthylamine.

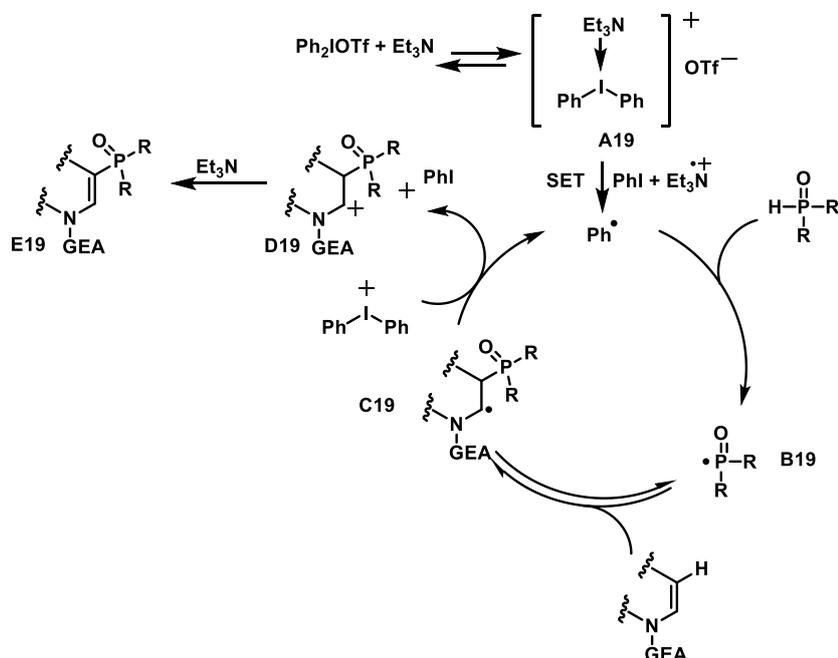
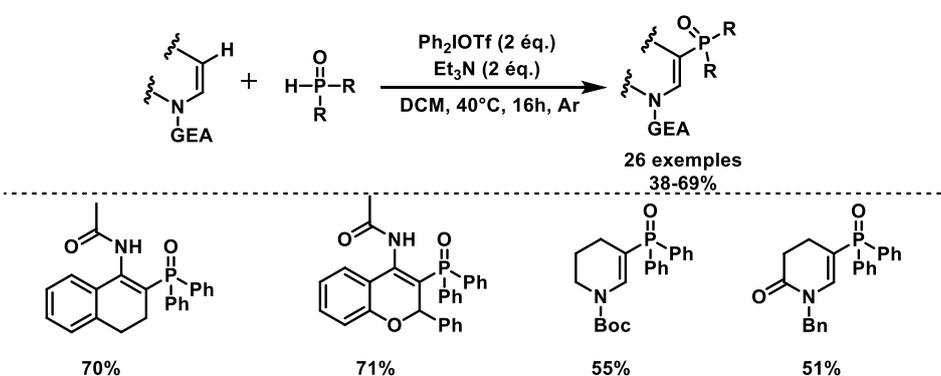


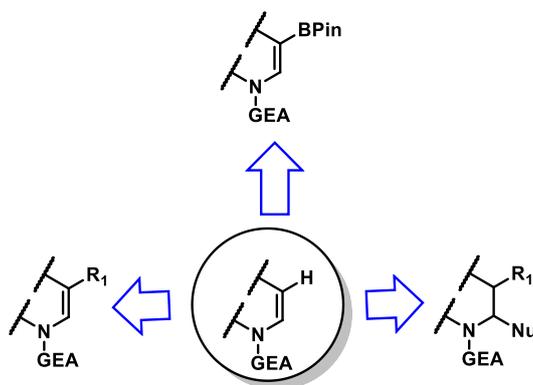
Schéma 26. Phosphorylation d'énamides tertiaires en absence de métal.

[37] Pal, S. ; Gaumont, A.-C. ; Lakhdar, S. ; Gillaizeau, I. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 5621.

Le mécanisme ci-dessus a été proposé (Schéma 26). Premièrement, le sel de diphenyliodonium réagit avec la triéthylamine pour former un complexe donneur-accepteur d'électron (EDA) **A19**. Ce complexe conduit à la formation du radical phényle Ph• par transfert d'électron. Le radical phényle ainsi formé arrache un atome d'hydrogène H• à l'oxyde de phosphine secondaire pour former le nouveau radical **B19** qui réagit avec l'énamide pour conduire à l'intermédiaire **C19**. Cet intermédiaire est oxydé par le sel de diphenyliodonium pour donner le cation **D19**. Après déprotonation en présence de triéthylamine on obtient le composé attendu **E19**.

3. Objectifs

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté des exemples retraçant les progrès récents réalisés dans le domaine de la fonctionnalisation de liaisons β -C(sp²)-H d'énamides. Cela inclut principalement les réactions d'arylation, d'oléfination, d'alkylation, d'acylation, de sulfonation, et de phosphorylation. Ces méthodes fournissent une voie facile permettant de construire des liaisons C-C, C-S, C-P, et C-O à partir d'énamides. Fort de ces résultats et malgré ces avancées, développer de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation de ces motifs énamiques qui constituent des briques moléculaires aminées de première importance, constitue toujours un challenge important. Dans cette optique, mon projet de thèse se donne pour mission d'accéder rapidement à une grande variété moléculaire par la fonctionnalisation d'énamides avec des groupes alkyles ou des dérivés du bore qui sont eux-mêmes précurseurs de diversité.



Dans une première partie, nous nous intéresseront à l'alkylation des énamides en utilisant la chimie radicalaire des xanthates. Dans ce chapitre, nous allons exploiter la

réactivité de la liaison C(sp²)-H d'énamides pour accéder directement à des molécules difonctionnalisées de manière hautement régiosélective.

Par la suite, nous développerons une approche pour la borylation régiosélective d'énamides. Cette réaction nous permettra d'accéder aux dérivés d'énamides C-3 borylés correspondant qui sont des intermédiaires importants en synthèse organique

Chapitre 1 : Alkylation de liaison β -C(sp²)-H d'énamides par application de la chimie des xanthates

Travaux publiés:

Bertho S.; Dondasse, I.; Retailleau, P.; Nicolas, C.; Gillaizeau, I. β -C(sp²)-H alkylation of enamides using xanthate chemistry. *New J. Chem.*, 2020, 44, 7129-7141. DOI : [10.1039/d0nj01209b](https://doi.org/10.1039/d0nj01209b)

1. Introduction générale à la chimie radicalaire

Un radical libre est défini comme une espèce qui contient un électron non apparié. Cela fait 120 ans que le premier radical persistant (i.e. le radical triphénylméthyle) a été décrit par Gomberg.³⁸ Il est maintenant très clair que l'encombrement stérique du radical triphénylméthyle **A20** empêche la formation de la structure de l'hexaphényléthane **B20**. Par conséquent, l'électron non apparié doit se délocaliser du carbone tertiaire au carbone benzénique plus stable, puis interagir avec le radical d'origine pour former le dimère **C20** (Schéma 27).

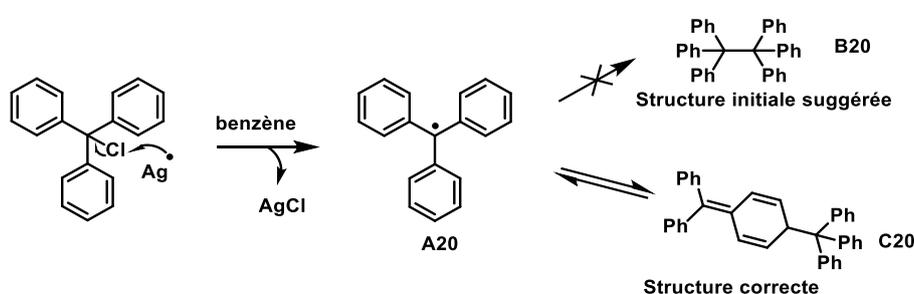


Schéma 27. Formation du radical triphénylméthyle et dimérisation.

2. Propriétés physiques des radicaux libres

2.1. La géométrie des radicaux

Les carbocations ont généralement des structures planes et les carbanions non stabilisés ont des structures pyramidales en raison des différentes hybridations des orbitales moléculaires. Les radicaux quant à eux ont deux possibilités. Dans la première, le centre du carbone relie trois autres atomes dans un plan et l'électron non apparié occupe une orbitale p vide. Dans la seconde, l'électron non apparié est dans une orbitale sp^3 . Dans ce cas, la structure est pyramidale.

L'étude par résonance de spin électronique ESR³⁹ et la spectroscopie infrarouge en phase gazeuse⁴⁰ indiquent par exemple que le radical méthyle est plan, cela signifie que le radical méthyle est un radical π ; le méthyle est donc hybridé sp^2 avec une orbitale p contenant

[38] Gomberg, M. J. *Am. Chem. Soc.*, **1900**, 22, 757.

[39] Fessenden, R. W., *J. Phys. Chem.*, **1967**, 71, 74.

[40] Tan, L. Y.; Winer, A. M.; Pimentel, G. C., *J. Chem. Phys.*, **1972**, 57, 4028.

l'électron non apparié. La géométrie et le diagramme d'énergie du radical méthyle sont illustrés ci-dessous (Schéma 28).

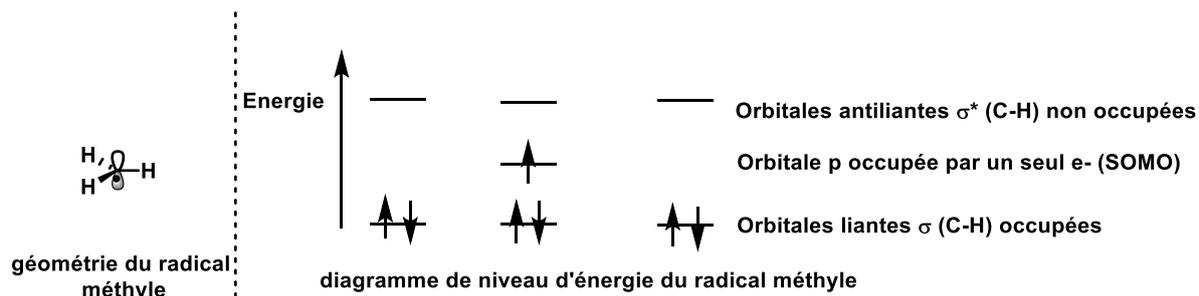


Schéma 28. Géométrie et diagramme d'énergie du radical méthyle.

Comme la barrière d'inversion est très faible, les radicaux alkyles simples ont tendance à être légèrement pyramidaux. En outre, plus les substituants liés au radical carbone sont encombrés, plus le radical est pyramidal (éthyle < *i*-propyle < *t*-butyle). Par ailleurs, nous pouvons noter que le degré de pyramidalisation du radical *t*-butyle est d'environ 40% comparé à celui d'un tétraèdre parfait, et qu'il a une barrière à l'inversion de l'ordre de 1 kcal/mol.⁴¹ Aussi, lorsque le radical carbone est relié à des atomes très électronégatifs (ex. CF_3), le radical adoptera une forme pyramidale,⁴² cela signifie que l'augmentation de l'électronégativité des atomes liés au radical carbone accroît l'écart par rapport à la planéité (Schéma 29).

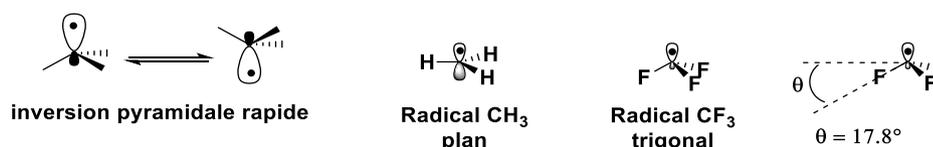


Schéma 29. Géométrie des radicaux alkyles substitués.

2.2. La stabilité des radicaux libres

L'énergie de dissociation des liaisons peut donner une idée sur la facilité avec laquelle les différents types de radicaux peuvent se former et montrent aussi indirectement leur stabilité (Tableau 1).⁴³ Une conclusion peut être faite, l'ordre de la stabilité des radicaux est la suivante : tertiaire > secondaire > primaire, et les radicaux benzyle et allyle sont plus stables

[41] Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5046.

[42] Bernardi, F.; Cherry, W.; Shaik, S.; Epitotis, N. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1352.

[43] Blanksby, S.J.; Ellison, G.B. *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 255.

que les radicaux alkyles. Ces observations peuvent être expliquées par la π -délocalisation et l'hyperconjugaison.⁴⁴ De plus, les radicaux alkyles (même tertiaires) sont moins stables que les radicaux adjacents à des groupes carbonyle ou éther, ou radicaux centrés sur l'atome de carbone d'un carbonyle.

Tableau 1. Energie de dissociation de différentes liaisons C–H.

| Liaison C–H | Energie de dissociation, KJ/mol | Liaison C–H | Energie de dissociation, KJ/mol |
|-----------------------------------|---------------------------------|---|---------------------------------|
| CH ₃ –H (méthyle) | 439 | CH≡CH (alcynyle) | 556 |
| EtOCH (Me)–H | 385 | CH ₂ =CH–H (vinylyle) | 464 |
| MeCH ₂ –H (primaire) | 423 | MeCOCH ₂ –H | 385 |
| Me ₂ CH–H (secondaire) | 410 | CH ₂ =CH ₂ CH ₂ –H | 372 |
| RC(=O)–H (acylyle) | 364 | Me ₃ C–H (tertiaire) | 404 |
| PhCH ₂ –H (benzyle) | 377 | Ph–H (phénylyle) | 473 |

Les radicaux libres résultent du clivage homolytique d'une liaison chimique de sorte que chaque atome conserve un électron. D'une manière générale, il existe différentes façons de générer des radicaux libres : la thermolyse, les réactions d'oxydo-réduction et la photochimie.

- La thermolyse

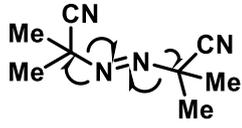
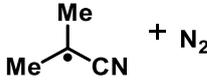
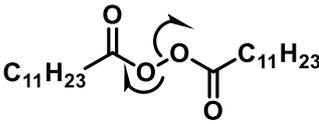
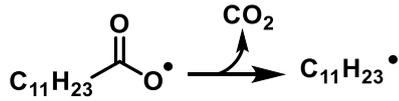
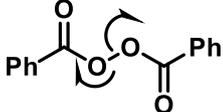
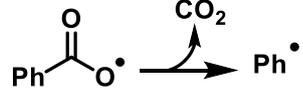
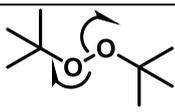
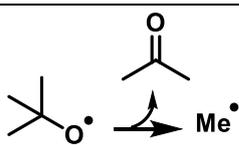
La formation de radicaux centrés sur l'oxygène et le carbone par la thermolyse des peroxydes ou de composé diazo est largement décrite dans la littérature.⁴⁵ Aujourd'hui, ces composés sont utilisés comme initiateurs de radicaux et se différencient les uns des autres par leur vitesse de décomposition et la nature du radical engendré. La donnée la plus importante pour évaluer la capacité de ces différents initiateurs est leur temps de demi-vie ($t_{1/2}$). Il s'agit du temps nécessaire pour consommer la moitié d'une quantité donnée d'un initiateur dans une

[44] Sustmann, R.; Korth, H.-G., The Captodative Effect. In *Adv. Phys. Org. Chem.*, Bethell, D., Ed. Academic Press: **1990**; Vol. 26, pp 131.

[45] Engel, P. S.; Pan, L.; Ying, Y.; Alemany, L. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 3706.

solution à une température donnée. Cela dépend fortement des liaisons à rompre et de la nature du radical libre généré.

Tableau 2. Temps de demi-vie de quelques initiateurs de radicaux.

| Initiateur | Nom | t _{1/2} | Radical généré |
|--|-----------------------------------|------------------|--|
|  | Azo-bis-iso-butyronitrile (AIBN) | 1h à 85°C |  |
|  | Peroxyde de dilauryle (DLP) | 1h à 85°C |  |
|  | Peroxyde de dibenzoyle | 1h à 95°C |  |
|  | Peroxyde de di-tert-butyle (DTBP) | 1h à 150°C |  |

- L'initiation

Comme indiqué précédemment, les peroxydes organiques ou d'autres composés azoïques peuvent agir comme initiateurs et peuvent être clivés thermiquement ou photochimiquement pour former deux radicaux. Cela est suivi d'une interaction avec l'un des substrats de départ pour générer un nouveau radical pour la transformation ultérieure (Schéma 30).

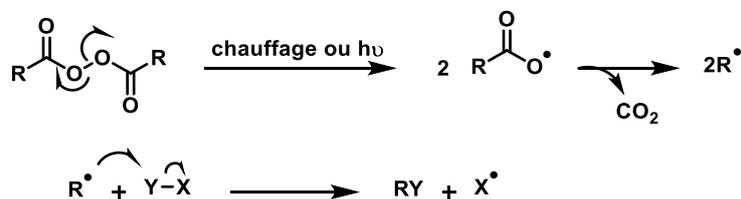


Schéma 30 Initiation de la réaction radicalaire en chaîne.

- La propagation

Dans cette étape, le radical X[•] qui provient du substrat de départ Y-X sera piégé par une liaison insaturée, par exemple la double liaison C=C d'un alcène, qui à son tour génère un

nouveau radical centré sur le carbone. Ce radical nouvellement formé réagit avec Y–X pour former le produit d'addition final et régénérer X•, et ainsi propager la chaîne (Schéma 31).

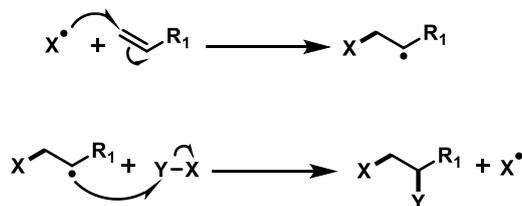


Schéma 31. Propagation de la réaction en chaîne.

- La terminaison

Lorsque deux radicaux libres réagissent l'un avec l'autre, un produit d'addition stable et non réactif se forme. Bien que ce processus diminue l'énergie globale, il se produit rarement en raison de la faible concentration d'espèces radicalaires. Néanmoins, ces réactions de terminaison arrêtent la chaîne et un ajout d'initiateur est nécessaire (Schéma 32).

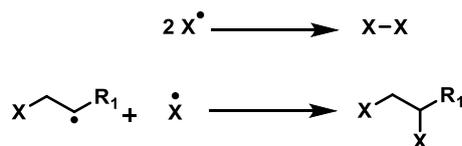


Schéma 32 Terminaison de la réaction en chaîne.

- Les réactions d'oxydo-réduction

Les radicaux libres peuvent être générés par des réactions d'oxydo-réduction en présence de métaux de transition qui sont utilisés comme catalyseurs. Au cours de ces réactions d'oxydo-réduction, le catalyseur donne ou arrache un électron au substrat par transfert mono-électronique (SET : Single Electron Transfert) pour donner des espèces radicalaires. Les oxydants mono-électroniques tels que Mn (III), Cu (II) et Fe (III) arrachent un électron du substrat pour produire des radicaux centrés sur le carbone (Schéma 33).

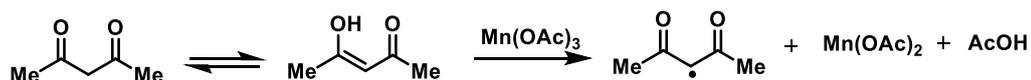


Schéma 33. Oxydation mono-électronique par Mn (OAc)₃ d'un carbonyle énolisable.

Aussi, les réducteurs mono-électroniques tels que : Fe (II) ; Ti (III) ; Cu(I) et Sm (II) ont la particularité de donner un électron au substrat générant ainsi des radicaux carbonés (Schéma 34Schéma 34).

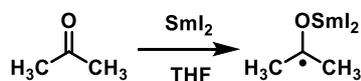


Schéma 34

• La photochimie

La catalyse photo-redox promue par la lumière visible connaît un gain d'intérêt important en synthèse organique.⁴⁶ Typiquement, un catalyseur photoactif absorbe la lumière dans la région du visible et met en place un processus de transfert d'électrons aux substrats organiques. C'est une approche douce, économique et respectueuse de l'environnement. Les catalyseurs photorédox sont généralement issus de trois classes de composés : les complexes de métaux de transition (Ir, Ru), les colorants organiques (éosine Y) et les semi-conducteurs. Les photocatalyseurs les plus utilisés sont des complexes de ruthénium ou d'iridium (Schéma 35).

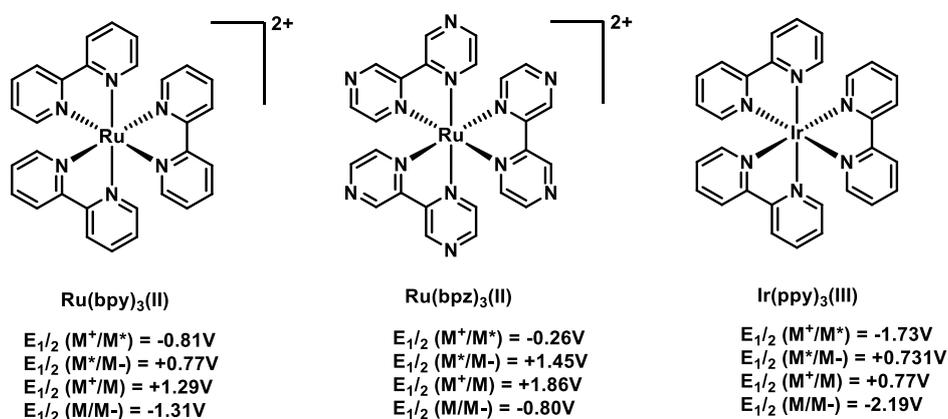


Schéma 35 Exemples de photocatalyseurs.

Lors de l'irradiation avec de la lumière visible, un électron est transféré de l'orbitale t_{2g} anti liante du métal à l'orbitale π^* du ligand qui se traduit par la formation d'un état triplet excité. La persistance de l'état triplet (1100 ns) permet au photocatalyseur de s'engager dans des réactions de transfert mono-électronique (SET) avec des molécules organiques. Les

[46] (a) Narayanam, M. R. J.; Stepheson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 102. (b) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; Macmillan, D. W. C. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 5322. (c) Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10035. (d) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10075.

photocatalyseurs excités agissent initialement comme des oxydants (cycle de réduction) ou des agents réducteurs (cycle d'oxydation) en fonction du substrat. L'espèce métallique résultante va alors subir une seconde oxydation/réduction ramenant le catalyseur à son état d'oxydation initial. Cela est illustré en prenant comme exemple le catalyseur $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{II})$ (Schéma 36).^{47,48}

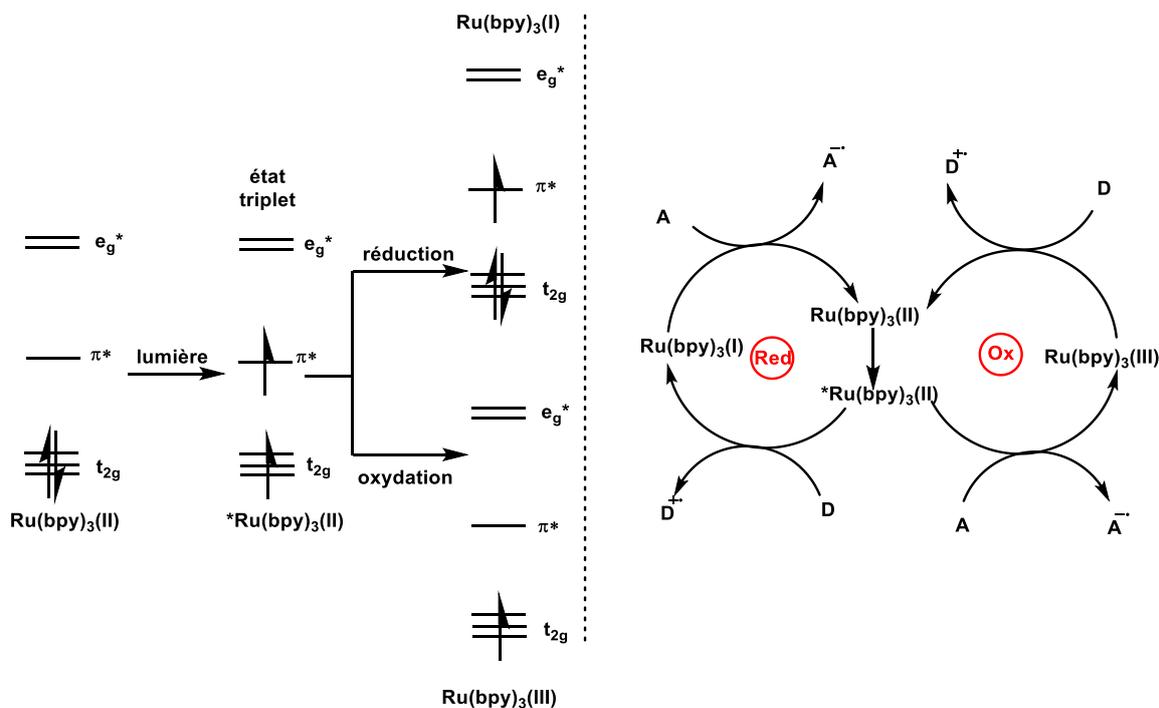


Schéma 36

2.3. Abstraction d'hydrogène

Le processus d'abstraction d'hydrogène implique soit un radical réagissant avec une autre molécule pour arracher un atome d'hydrogène, ou alors l'atome d'hydrogène est transféré dans un processus intramoléculaire. Un exemple de ce processus est l'abstraction d'un atome d'hydrogène de l'eau, médiée par des complexes de Ti (III) (Schéma 37).⁴⁹

[47] Kalyanasundaram, K., *Coord. Chem. Rev.*, **1982**, 46, 159.

[48] Narayanam, J.M.R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 102.

[49] Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5522.

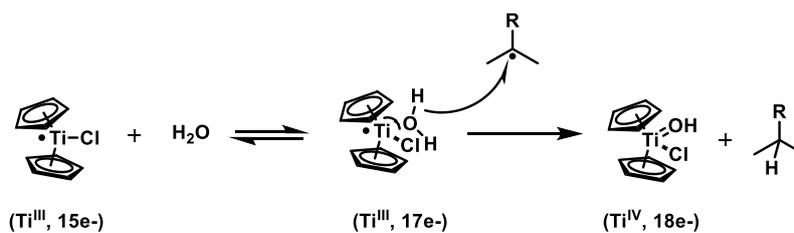


Schéma 37. H₂O agit comme une source d'hydrogène.

Dans une réaction de polymérisation radicalaire en chaîne, il peut y avoir des centaines ou des milliers d'étapes de propagation entre les étapes d'initiation et de terminaison. Cependant, pour la synthèse de petites molécules, beaucoup moins d'étapes de propagation sont nécessaires et emploient souvent de l'hydru de tributylétain pour réduire le radical centré sur le carbone par une réaction de transfert d'atomes. Dans ce processus, le radical alkyle peut extraire un hydrogène du *n*-Bu₃SnH pour fournir un alcane et un nouveau radical *n*-Bu₃Sn•. Les radicaux d'étain réagissent entre eux pour donner (n-Bu₃Sn)₂, qui constitue l'une des étapes de terminaison possibles (Schéma 38).

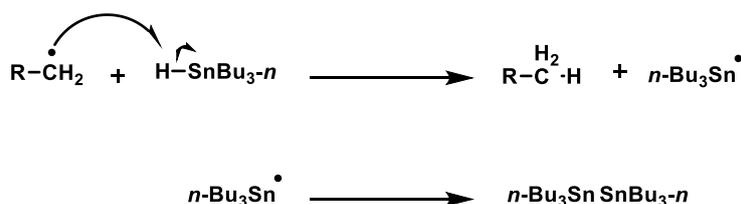


Schéma 38. L'hydru de tributylétain comme source d'hydrogène.

2.4. Fragmentation

La fragmentation des radicaux peut générer un nouveau radical et une nouvelle molécule. Par exemple, la réaction du sulfure d' α , α -diméthylallyle phényle **A21** avec le radical butanoyle donne le composé **C21** et le radicale thiyle *via* une β -élimination (Schéma 39).⁵⁰

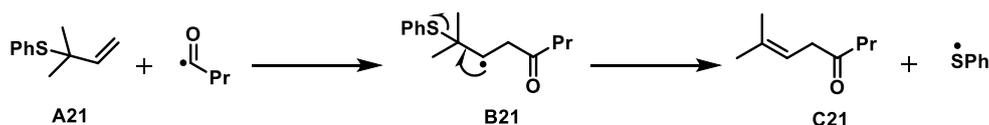


Schéma 39.

[50] Lewis, S.N.; Miller, J. J.; Winstein, S. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1478.

2.5. L'addition de radicaux sur des oléfines

Les réactions de transfert d'atomes et de groupes (réaction de type ATRA), dont les travaux pionniers ont été décrits par Kharash,⁵¹ se réfèrent à une large gamme d'additions radicalaires dans lesquelles une espèce R-Y (avec Y = GED ou GEA, Schéma 40) est additionnée sur des alcènes, des alcynes ou d'autres fonctionnalités à liaisons multiples entraînant, généralement en une seule étape, la formation de produits bifonctionnalisés en 1,2 (Schéma 40).

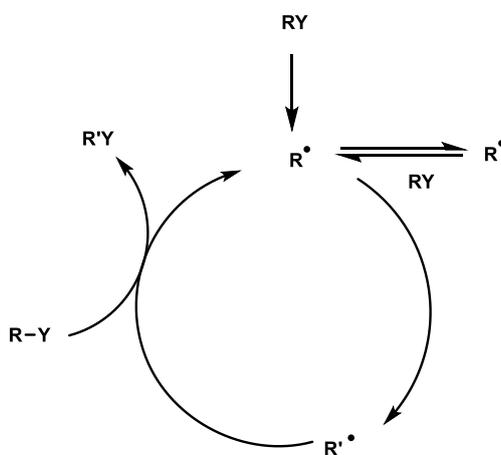


Schéma 40. Mécanisme général pour le processus de transfert d'atomes et de groupes.

Ainsi, il est à noter que dans le cas des réactions polaires, il existe des espèces nucléophiles chargées négativement et des espèces électrophiles chargées positivement. En revanche, les espèces radicalaires sont principalement neutres. Cependant, ces espèces radicalaires neutres peuvent également être divisées en deux types, les espèces radicalaires nucléophiles et les espèces radicalaires électrophiles en fonction de la nature (donneur ou attracteur) de ses substituants.

Pour un radical, l'orbitale moléculaire dans laquelle se trouve l'électron non apparié est appelée SOMO. Lorsqu'un radical réagit avec une molécule, l'orbitale SOMO du radical interagit avec les orbitales LUMO ou HOMO de la molécule en fonction de la nature du radical.

[51](a) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *Science* **1945**, *102*, 128. (b) Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fisher, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055.

La réaction d'addition des radicaux sur les alcènes dépend donc de l'écart d'énergie existant entre la SOMO du radical et les HOMO ou LUMO de l'oléfine.

Pour que la réaction d'addition soit favorisée, il est nécessaire que d'une part le radical soit nucléophile et l'oléfine pauvre en électrons ou d'autre part que le radical soit électrophile et l'oléfine riche en électrons (Schéma 41).

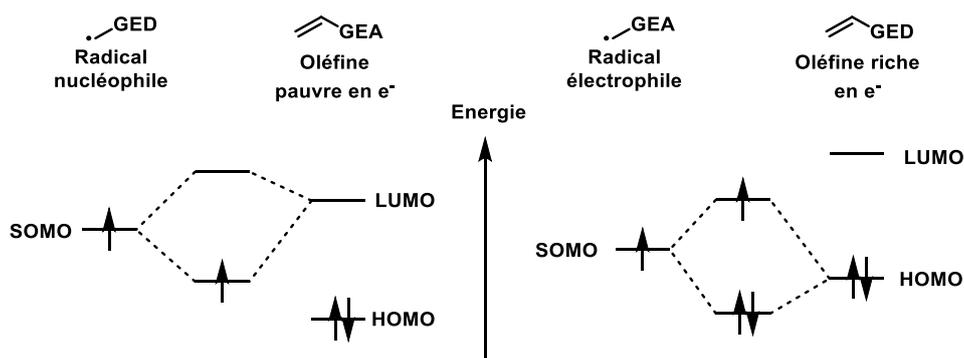


Schéma 41. Diagramme d'interaction SOMO-HUMO et SOMO-LUMO.

3. Introduction à la chimie radicalaire des xanthates

Les xanthates sont des composés de couleur jaune, d'où leur nom grec « xanthos » qui signifie "jaunâtre". Le terme xanthate fait généralement référence à un sel de formule $\text{ROCS}_2^-\text{M}^+$, R étant un groupe alkyle et l'ion métallique étant soit l'ion potassium ou sodium. Même si cela fait presque 200 ans que les sels de xanthate ont été découverts par le chimiste Danois Zeise,⁵² l'utilité des xanthates en chimie est restée largement inexplorée jusqu'en 1899 quand Chugaev a rapporté pour la première fois la synthèse d'oléfine *via* une réaction de pyrolyse de xanthate (Schéma 42).⁵³

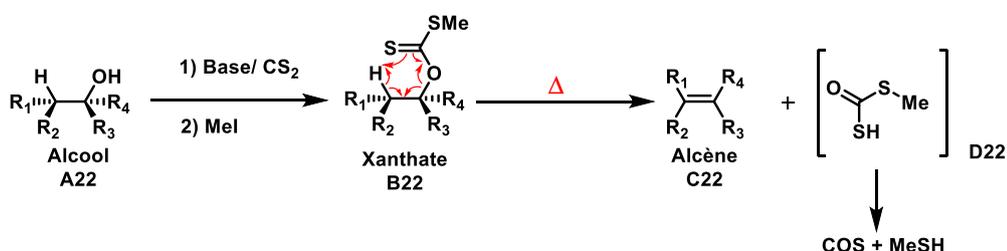


Schéma 42. Élimination de Chugaev.

[52] Zeise, W.C., *J. Chem. Phys.*, **1822**, 35, 173.

[53] Tschugaeff (Chugaev), *L. Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1899**, 32, 3332.

Dans cette réaction, l'alcool **A22** (primaire, secondaire ou tertiaire) est déprotoné par une base pour fournir l'alcoolate correspondant qui attaque le dissulfure de carbone CS₂ pour donner un sel de xanthate. Ce sel de xanthate réagit avec l'iodomethane selon une réaction de substitution nucléophile pour donner le methylxanthate **B22**. A une température d'environ 200°C, **B22** subit une β-syn-élimination *via* un état de transition cyclique à 6 chaînons pour donner l'oléfine **C22** plus **D22**. **D22** se décompose en oxysulfure de carbone et en méthane-thiol.

3.1. La réaction de désoxygénation de Barton-McCombie

En 1975, Barton et McCombie décrivent la première réaction radicalaire des xanthates. Il s'agit d'une désoxygénation douce et sélective des alcools secondaires en alcanes (Schéma 43).⁵⁴

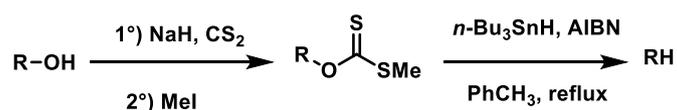


Schéma 43. Désoxygénation de Barton-McCombie.

Les auteurs ont montré que cette réaction est compatible avec de nombreuses fonctions organiques, et est applicable à divers substrats comme les sucres, les peptides, les nucléosides permettant donc d'accéder rapidement à des molécules d'intérêts biologiques.⁵⁵ Le mécanisme de cette réaction commence par la déprotonation de l'alcool secondaire par une base formant l'alcoolate correspondant, celui-ci réagit ensuite avec le disulfure de carbone et réalise *in situ* une SN₂ sur l'iodure de méthyle pour générer le xanthate **A23**. Dans une seconde phase, le chauffage de l'azobisisobutyronitrile (AIBN) suivi de l'abstraction d'hydrogène du Bu₃Sn-H génère le radical Bu₃Sn• **B23**. Ce radical **B23** s'additionne sur la fonction thiocarbonyle du xanthate très radicophile, ce qui permet la formation du radical tertiaire **C23**. Ce radical **C23** subit une fragmentation de la liaison R-O. Cette fragmentation est plus favorable que celle de la liaison S-Sn ou S-Me, et permet d'obtenir le radical alkyle **D23**. Enfin, le radical alkyle arrache un atome d'hydrogène de Bu₃Sn-H

[54] (a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1975**, 1, 1574. (b) Barton, D. H. R.; Hartwig, W.; Motherwell, R.S.; Motherwell, W.B.; Stange, A., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 2019. (c) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6125.

[55] McCombie, S. W.; Motherwell, W.B.; Tozer, M. J., *Org. React.*, **2012**, 77, 161.

pour fournir l'alcane correspondant (R-H), et régénère également le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ qui continue la propagation dans le cycle catalytique (Schéma 44).

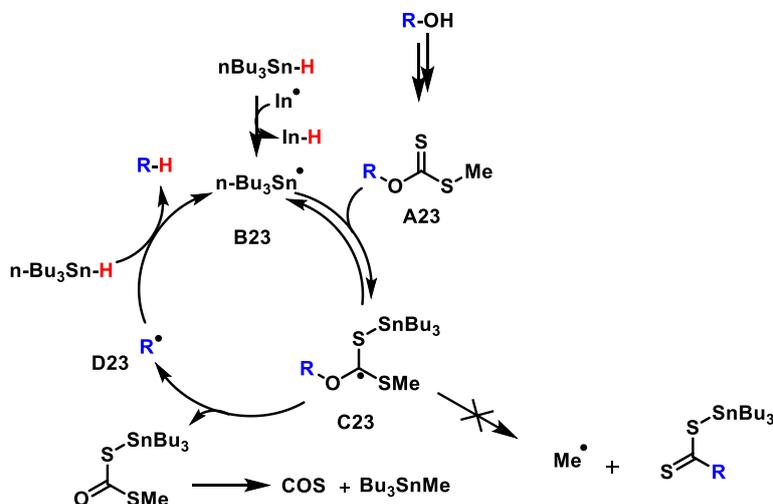


Schéma 44. Mécanisme de la réaction de Barton-McCombie.

3.1.1. Les réactions dérivées de la réaction de désoxygénation de Barton-McCombie

Même de nos jours, plus de 40 ans après sa découverte, la désoxygénation de Barton-McCombie est toujours un puissant outil de synthèse en chimie organique. L'hydrure de tri-*n*-butylétain représente un donneur d'hydrogène efficace dans ce processus en raison de la faiblesse relative de la liaison Sn-H (74 Kcal/mol), mais présente plusieurs inconvénients, notamment la toxicité, ce qui complique les purifications et dans certains cas la nécessité d'un pousse-seringue lorsque de faibles concentrations sont nécessaires.

Pour surpasser ces inconvénients liés au tributylétain, en 1991, le groupe de Barton a décrit une désoxygénation d'alcools primaires ou secondaires en utilisant le phénylsilane au lieu du tributylétain comme donneur d'hydrogène (Schéma 45).⁵⁶

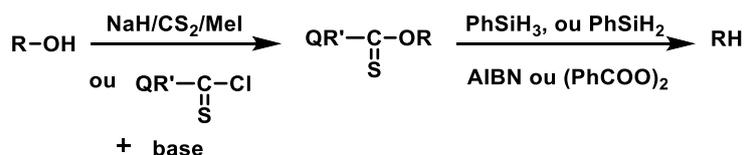


Schéma 45. Silanes utilisés comme donneurs d'hydrogène dans la désoxygénation.

[56] Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Synlett*, **1991**, 6, 435.

Une autre alternative a été développée par Fu *et al* et implique un nouveau procédé qui permet de réduire de façon significative la quantité d'hydrure de tributylétain de 1.5–3 équivalents à 15 mol%. Dans cette réaction, Bu₃SnH est utilisé comme catalyseur et le polyméthylhydrosiloxane (PMHS, TMSO–(SiHMeO)_n–TMS) est le réducteur qui est utilisé en quantité stœchiométrique (Schéma 46).⁵⁷

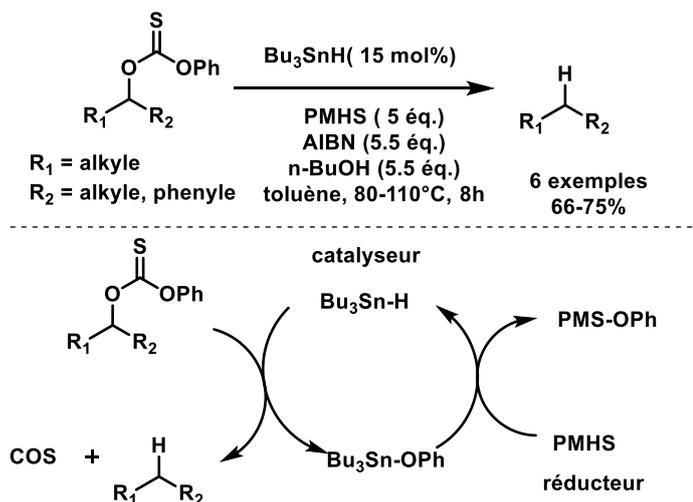


Schéma 46. Désoxygénation catalysée par Bu₃SnH.

Ollivier *et al* ont développé une méthodologie photo-induite de désoxygénation en absence d'étain (Schéma 47).⁵⁸

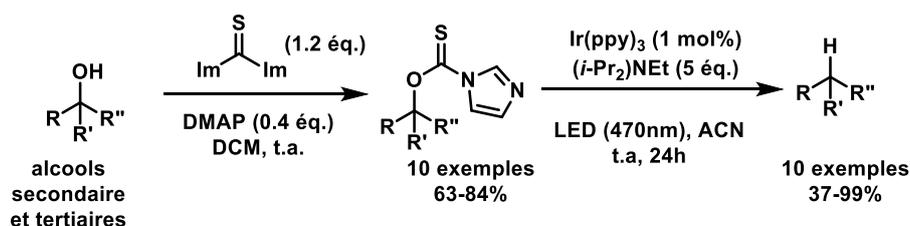


Schéma 47. Désoxygénation de Barton-McCombie photocatalysée.

Le mécanisme de la réaction commence par l'activation de l'alcool secondaire ou tertiaire avec le (thiocarboneyle)diimidazole pour donner l'intermédiaire **A24** qui reçoit un électron *via* un transfert mono-électronique en présence du complexe Ir(ppy)₃, activé par la lumière visible, pour donner le radical anion **B24**. Le radical **B24** se décompose par fragmentation pour donner

[57] Lopez, R. M.; Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6949.

[58] Chenneberg, L.; Baralle, A.; Daniel, M.; Fensterbank, L.; Goddard, J.-P.; Ollivier, C. *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 2756.

le radical intermédiaire centré sur le carbone **C24** qui reçoit un atome d'hydrogène provenant soit du radical cation amine ou de la DIPEA ce qui fournit l'alcane correspondant **D24** (Schéma 48).

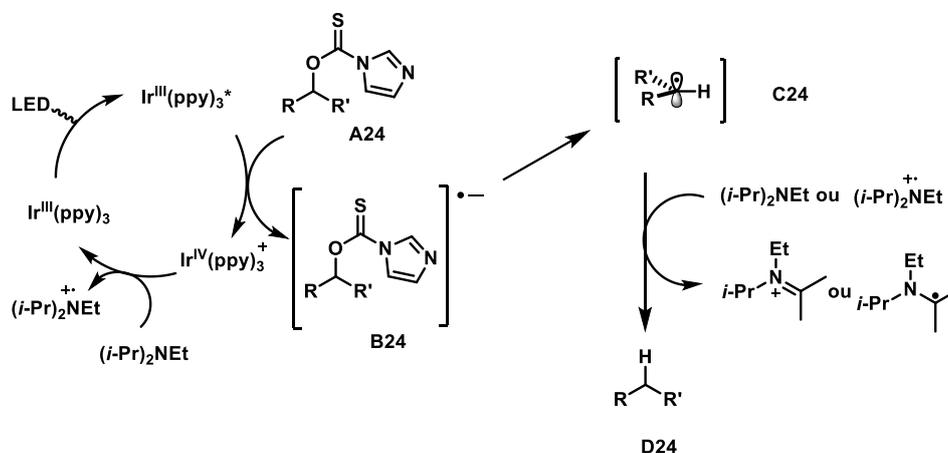


Schéma 48. Mécanisme de la réaction de désoxygénation de Barton-McCombie photocatalysée.

3.2. Etude de la réaction radicalaire par transfert de xanthate

La réaction radicalaire par transfert de xanthate a été beaucoup étudiée par l'équipe de Zard.^{59,60} Le mécanisme de cette réaction présenté dans le Schéma 49 se déroule en plusieurs phases : La première étape (initiation) consiste en la formation du radical initiateur $\cdot R^0$ par thermolyse de la DLP. Ce dernier réagit rapidement avec une molécule de xanthate **A25** pour former, le radical tertiaire **B25**, fortement stabilisé par les effets mésomères des atomes de soufre et de l'oxygène. Ensuite, le radical **B25** subit une fragmentation. Contrairement à la réaction de Barton McCombie où la rupture de la liaison R–O est favorisée, dans ce cas c'est la fragmentation de la liaison C–S qui est recherchée. Pour cela, il faut utiliser des O-ethylxanthates, portant des groupements alkyle R^1 qui stabiliseraient le radical $\cdot R^1$, de telle sorte que ce radical soit plus stable que les autres potentiels radicaux primaires susceptibles d'être formés. La fragmentation de la liaison C–S conduisant à la formation du radical $\cdot R^1$ sera donc favorisée. Aussitôt formé, il est capté par le xanthate de départ **A25**, qui est plus radicophile que l'alcène. Cette étape est rapide, et entraîne la formation du radical tertiaire **C25**, qui est fortement stabilisé. Le radical **C25** étant trop encombré pour se

[59] (a) Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 205. (b) Zard, S. Z., *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25, 953.

[60] (a) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2016**, 27, 680. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Sci China Chem*, **2019**, 62, 1450.

dimériser, la seule évolution possible est une rupture homolytique soit de la liaison C–O ou C–S. La rupture de C–O est beaucoup plus difficile car elle conduirait à la formation du radical $\cdot\text{Et}$ haut en énergie. La fragmentation de la liaison C–S du radical **C25** est donc la plus favorisée, et permettrait d’obtenir le radical $\cdot\text{R}^1$ (formé précédemment) et au xanthate de départ **A25**. Ainsi, le système régénère à tout moment le radical $\cdot\text{R}^1$. La durée de vie de ce dernier dans le milieu réactionnel est donc élevée, ce qui permet de rendre possible des réactions difficilement réalisables avec d’autres méthodes. Il peut s’agir de l’addition du radical $\cdot\text{R}^1$ sur une oléfine. L’addition entre le radical $\cdot\text{R}^1$ et l’alcène conduit à la formation du nouveau radical **D25**. Celui-ci réagit de manière réversible avec une molécule de xanthate pour conduire au radical **E25**. Ce radical se fragmente pour donner le composé 1,2-difonctionnalisé **F25** issu du transfert de xanthate, et régénère le radical $\cdot\text{R}^1$ qui continue de propager la réaction radicalaire en chaîne (Schéma 49).

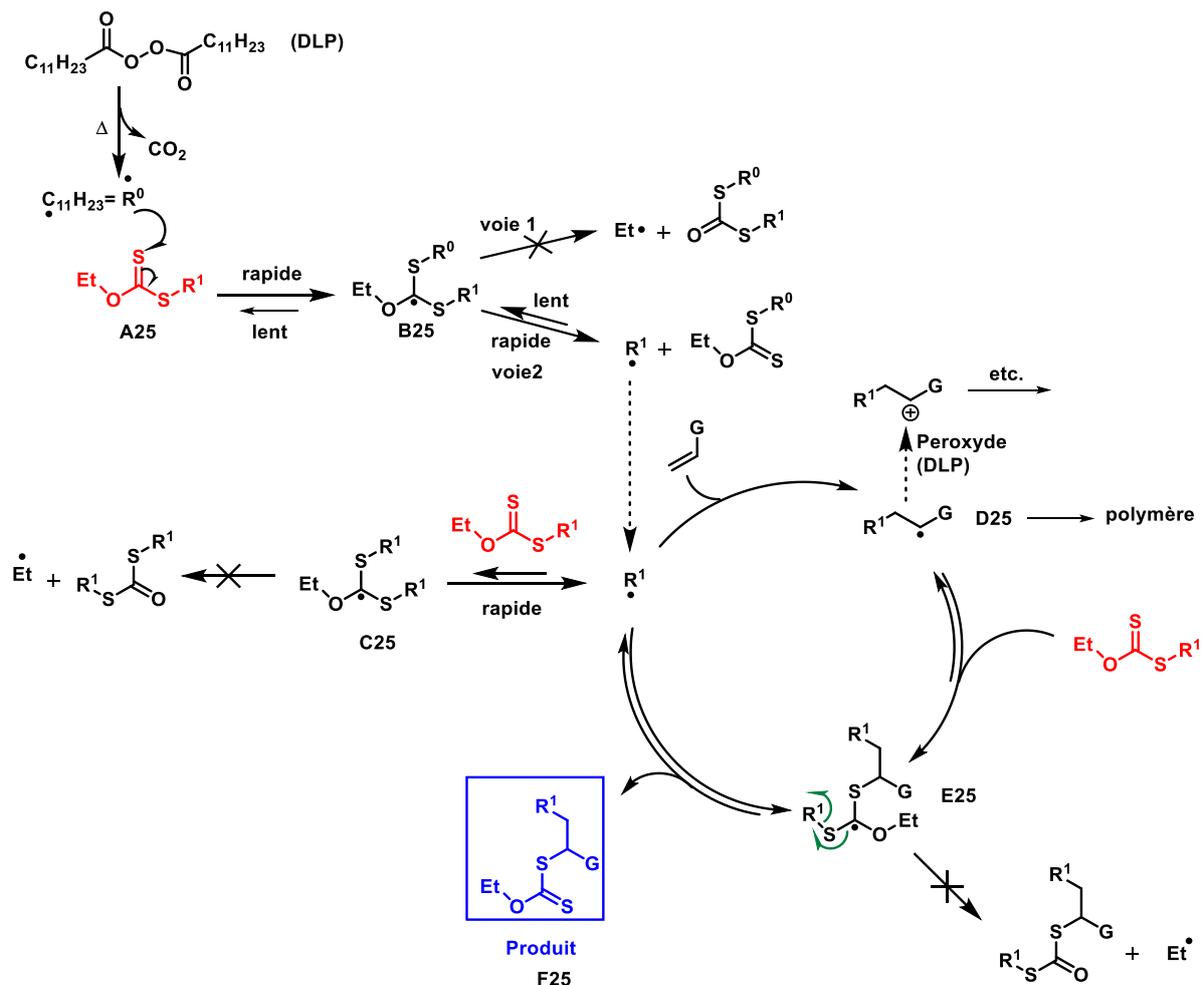


Schéma 49. Mécanisme général de la réaction par transfert de xanthate.

Cette réaction est très intéressante, et présente plusieurs avantages⁶¹ :

- L'absence de métaux ce qui est très apprécié pour limiter la toxicité et le cout des réactifs.
- La compatibilité avec plusieurs groupes fonctionnels permettant d'accéder à une grande diversité de molécules.
- Les réactions sont généralement convergentes et économiques en atomes ce qui est l'un des principes de la chimie verte.
- L'absence de réactions compétitives et la dégénérescence du système permet de travailler dans des milieux concentrés et autorisent des réactions radicalaires difficiles à réaliser par d'autres méthodes.
- Les xanthates sont généralement stables et facilement accessibles, les voies de synthèse permettant de les obtenir sont présentées en détails dans le prochain paragraphe.

3.3. Synthèse de xanthates

Il existe principalement six méthodes pour accéder aux xanthates (Schéma 50).

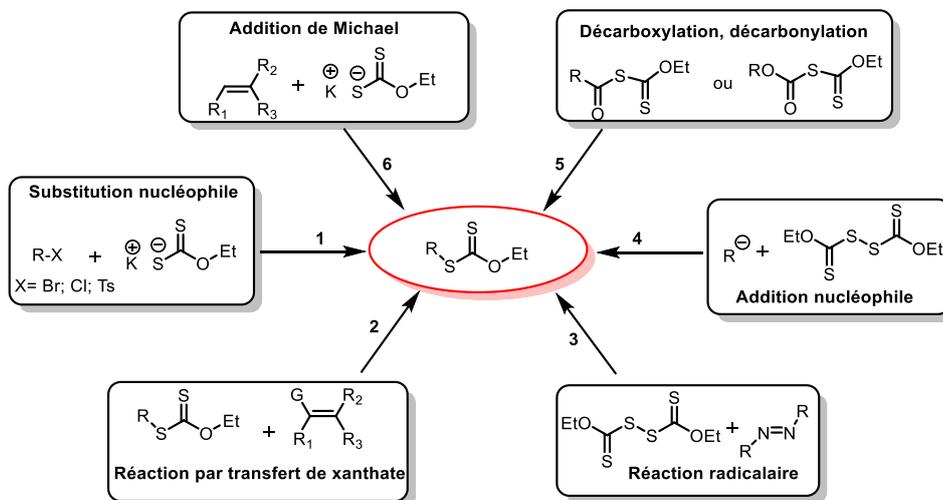


Schéma 50. Principales voies d'accès aux xanthates.

Voie 1 : Elle permet d'accéder aux xanthates primaires ou secondaires *via* la substitution nucléophile d'un groupe partant par un sel de xanthate.⁶² Cette méthode très efficace n'est pas adaptée pour la synthèse des xanthates tertiaires.

[61] Quiclet-Sire, B.; Zard. S. Z., *Top. Curr. Chem.*, **2006**, 264, 201.

[62] Fabre, S.; Vila, X.; Zard. S. Z., *Chem. Commun.* **2006**, 4964.

Voie 2 : Comme expliqué dans le paragraphe précédent, l'addition par transfert de xanthate sur une oléfine génère une nouvelle molécule de xanthate. L'accès à des xanthates hautement fonctionnalisés est ainsi possible à partir de xanthates synthétisés au préalable par une des cinq méthodes exposées précédemment.

Voie 3 : Cette voie présente la synthèse de xanthate à partir d'une réaction type Leuckart entre un composé de type diazo et un bis-xanthates. Les xanthates tertiaires, difficilement accessibles par substitution nucléophile, peuvent être synthétisés facilement par voie radicalaire à partir d'un composé diazo et d'une forme dimérique du groupement xanthate : le bis-xanthate. Ce dernier est facilement obtenu par dimérisation du sel d'éthyle xanthogénate de potassium en présence d'iode.⁶³

Voie 4 : C'est une approche de synthèse des xanthates basée sur l'addition d'un anion sur le pont disulfure (S-S) d'un bis-xanthate.⁶⁴ Elle permet de synthétiser des xanthates primaires, secondaires ou tertiaires après addition d'un anion carboné sur le pont disulfure du bis-xanthate.

Voie 5 : La décarbonylation ou décarboxylation radicalaire des S-acyl- et S-acyloxy-xanthates correspondant par photolyse conduit à la formation de xanthates.⁶⁵

Voie 6 : L'addition nucléophile des sels de xanthate sur un accepteur de Michaël est une méthode efficace pour accéder aux xanthates tertiaires.⁶⁶ En effet, la réaction entre le sel de O-éthyle xanthogénate de potassium, de caractère fortement nucléophile, et des accepteurs de Michael comme les systèmes α , β insaturés, les acrylonitriles, les styrènes électriquement déficients permet également la formation de nombreux xanthates. Cette méthode représente un accès particulièrement efficace aux xanthates tertiaires. Il faut cependant noter que l'utilisation de milieux acides pour éviter la réaction de rétro-Michael (les sels de xanthogénate sont aussi de bons groupes partants), représente une limitation quant à la variété de substrats susceptibles de réagir sans dégradation.

[63] Thang, S. H.; Chong, Y. K.; Mayadunne, R. T. A.; Moad, G.; Rizzardo E.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2435.

[64] Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z., *Sci. China Chem.*, **2019**, 62, 1450.

[65] Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1069.

[66] Charrier, N.; Zard, S. Z., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 9443.

3.4. Application des xanthates en synthèse organique

La chimie des xanthates offre une méthodologie pratique, efficace et économique pour construire rapidement des composés fonctionnalisés. Au cours des trois dernières décennies, plusieurs groupes ont contribué largement à étendre la portée de ce procédé en synthèse organique. À ce jour, cette transformation peut être facilement appliquée pour accéder à des composés acycliques, cycliques et polycycliques. Cette réaction est également utile dans la synthèse ou la modification de composés aromatiques et hétérocycliques. Dans ce paragraphe, nous présenterons quelques réactions clefs des xanthates et leurs applications en synthèse organique.

3.5. Addition radicalaire intermoléculaire

La chimie des xanthates permet d'accéder à une classe de radicaux difficile à générer par d'autres méthodes en les faisant réagir sur des oléfines activées ou non ; c'est le cas par exemple des radicaux trifluorométhyle,⁶⁷ trifluorométhylamine,⁶⁸ et trifluoroacétonyle⁶⁹ (Schéma 51).

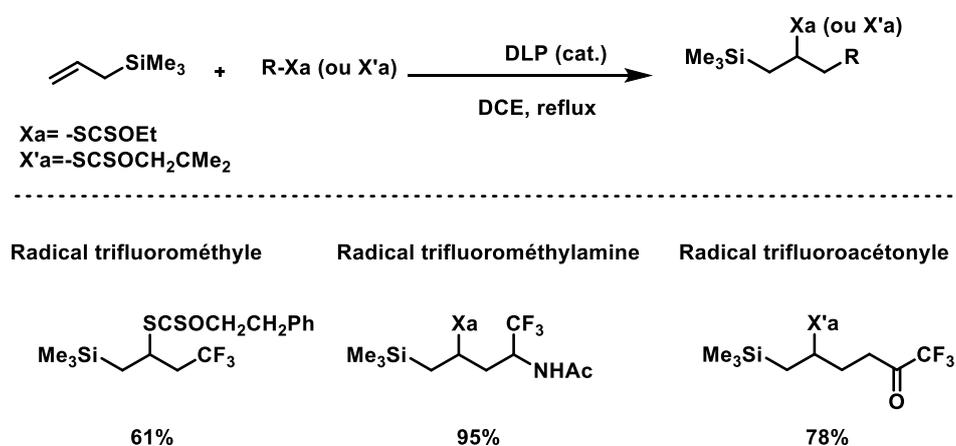


Schéma 51. Exemples d'addition de divers xanthates sur des dérivés d'allyle triméthylsilane.

[67] Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1069.

[68] Gagosz, F.; Zard, S. Z., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2655.

[69] Denieul, M-P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.*, **1996**, 2511.

3.6. Cyclisation sur des alcènes

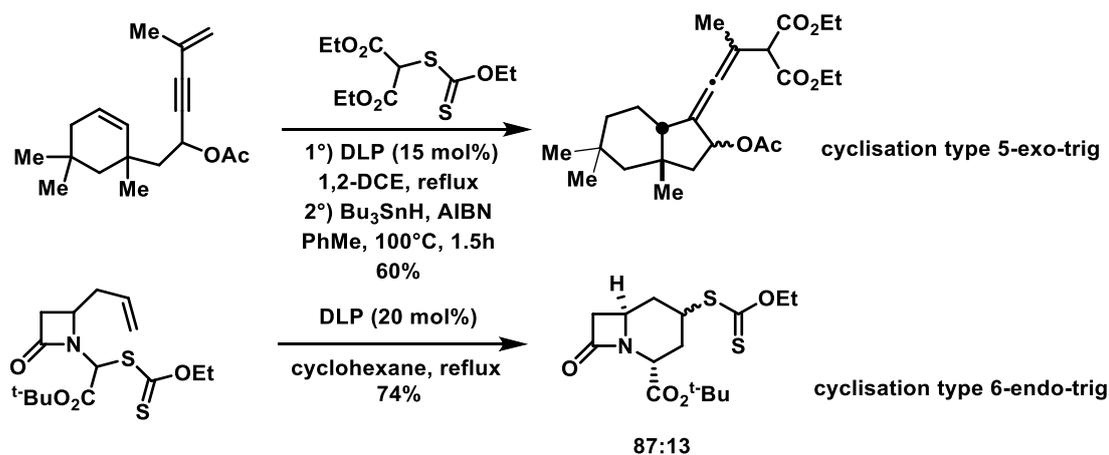


Schéma 52.

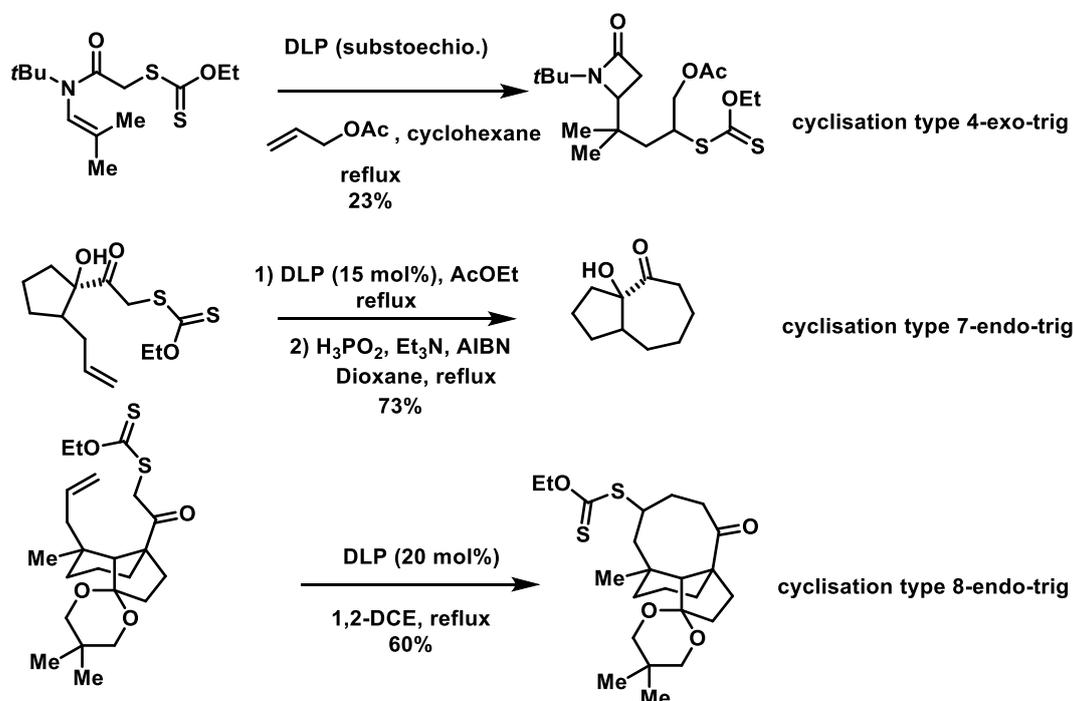


Schéma 53.

La réaction de transfert de xanthate peut être utilisée pour construire des molécules cycliques et polycycliques *via* un processus intramoléculaire. Outre les cycles à cinq⁷⁰ et six⁷¹ chaînons qu'il est possible d'obtenir par de nombreuses méthodes, la chimie des xanthates

[70] Alameda-Angulo, C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 913.

[71] (a) Heng, R.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 3396. (b) Cholleton, N.; Gauthier-Gillaizeau, I; Six, Y.; Zard, S. Z. *Chem. Comm.*, **2000**, 535.

permet la synthèse de cycles à quatre,⁷² sept⁷³ et huit chaînons⁷² qui sont plus difficiles à obtenir (Schéma 52 et Schéma 53).

3.7. Cyclisation sur des noyaux aromatiques

La cyclisation radicalaire sur les noyaux aromatiques est un exemple de réaction difficile à réaliser selon les méthodes radicalaires classiques mais que la chimie des xanthates offre comme possibilité.

Ainsi dans le cas de la synthèse d'oxindole (Schéma 54, X=O), le mécanisme de cette réaction commence par une étape d'initiation qui génère le radical **B26** via le xanthate **A26**. Ce radical **B26** entraîne une cyclisation sur le noyau aromatique conduisant au radical **C26** stabilisé par mésomérie. Ce radical **C26** est ensuite oxydé en présence de DLP pour réaromatiser le cycle. Il faut noter que dans cette réaction il est nécessaire d'utiliser une quantité stœchiométrique de DLP qui joue à la fois le rôle d'initiateur de radicaux et d'oxydant.⁷⁴

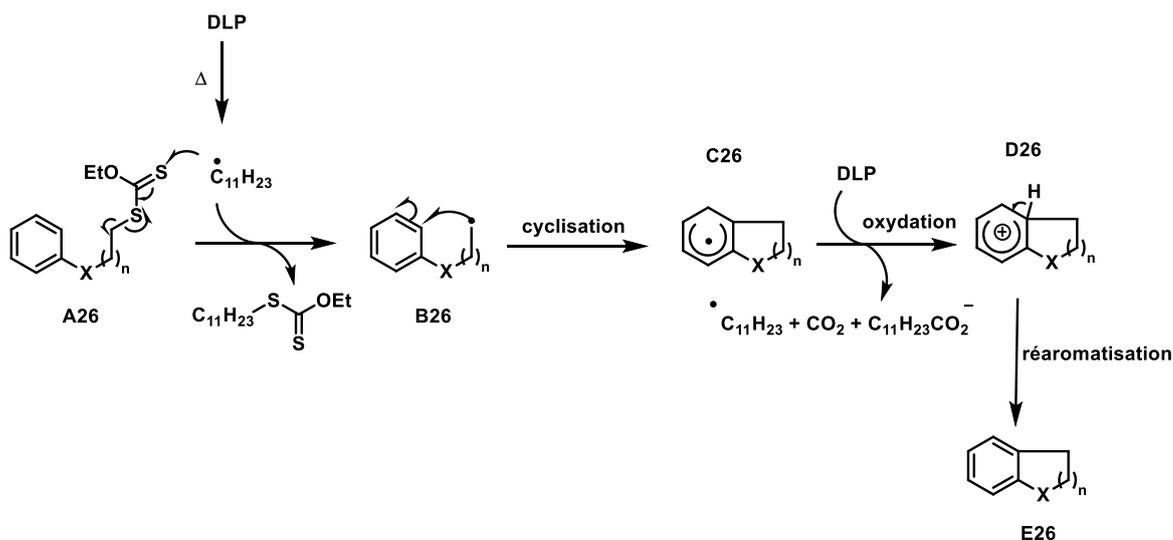


Schéma 54.

Cette réaction de cyclisation sur les noyaux aromatiques est applicable à une large gamme de dérivés et est utile pour former des molécules d'intérêt pour la chimie médicinale. C'est le cas par exemples des indolines qui ont été synthétisées par le groupe de Zard en deux

[72] Grainger, R.S.; Innocenti, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3445.

[73] Petit, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 5148.

[74] Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z., *Tetrahedron lett.*, **1994**, 35, 1719.

étapes *via* l'addition de xanthate sur l'oléfine suivie d'une cyclisation sur le noyau aromatique en présence de DLP (Schéma 55).⁷⁵

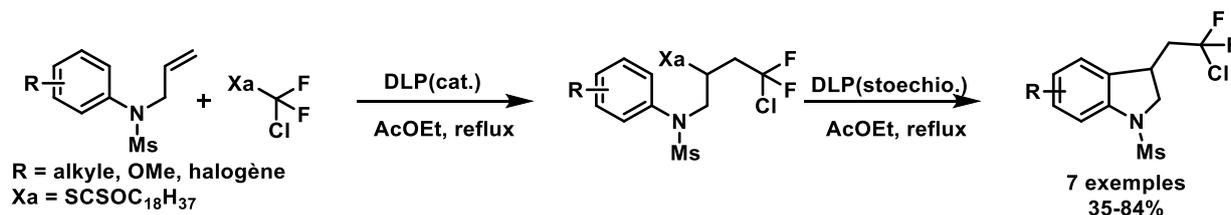


Schéma 55. Synthèse d'indolines portant une chaîne fluorée.

3.8. Transformation du xanthate par voie radicalaire

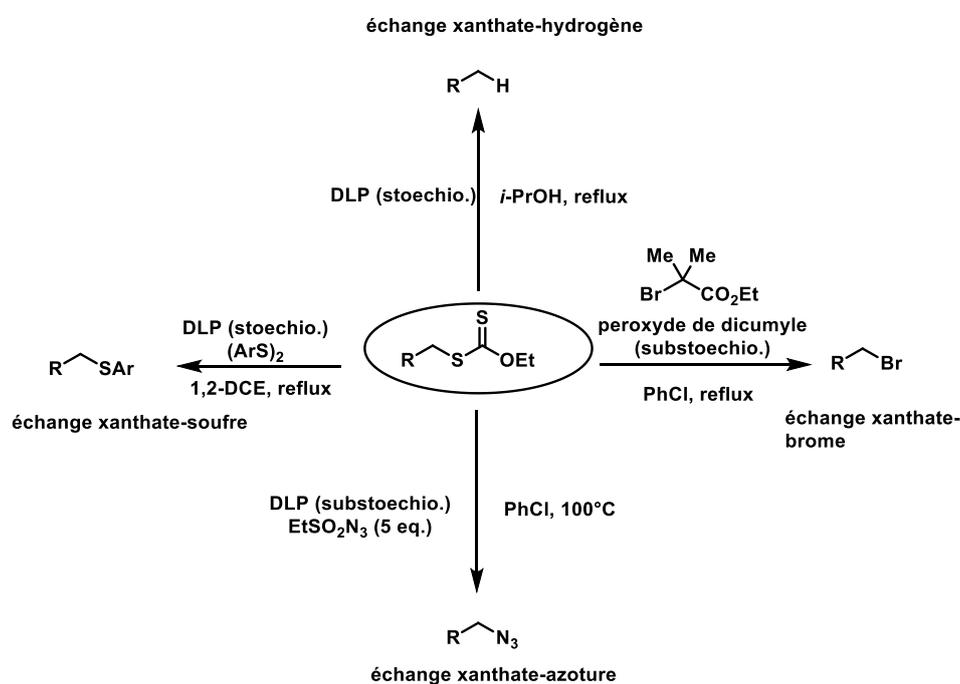


Schéma 56. Transformations possible du xanthate par voie radicalaire.

Dans le processus de réaction radicalaire par transfert de xanthate, le produit final obtenu est lui-même un xanthate; Cette fonction xanthate pouvant également être transformée. Effectivement, cette dernière peut notamment être réduite en utilisant l'isopropanol⁷⁶ comme donneur d'hydrogène ou le mélange H₃PO₂/Et₃N/AIBN (Schéma 56).⁷⁷

[75] Salomon, P.; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 2926.

[76] Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9435.

[77] (a) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2311. (b) Boivin, J.; R. Jrad, J.; Juge, S.; Nguyen, V.T. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1645.

En outre, il est possible de réaliser les échanges xanthate-brome,⁷⁸ xanthate-azoture⁷⁹ ou xanthate-soufre.⁸⁰

3.9. Application de la chimie des xanthates en synthèse totale

Les xanthates se sont également illustrés avantageusement dans la synthèse totale de produits naturels. Citons par exemples les travaux dédiés à la synthèse des composés suivants : (±)-matrine,⁸¹ (±)-flossonol,⁸² (±)-fortucine,⁸³ O-methylasparvenone,⁸⁴ 10-norparvulenone, (±)-methylenolactin⁸⁵ (Figure 4).

Concernant la synthèse de la (±)-matrine, cette dernière est basée sur une réaction en cascade de radicaux libres consistant en une addition intermoléculaire de ces derniers suivie de deux cyclisations de type 6-exo-trig permettant la formation en une seule étape, et un bon contrôle stéréochimique, de deux nouveaux cycles **C27** et **D27** avec un rendement global de 38%.⁸¹

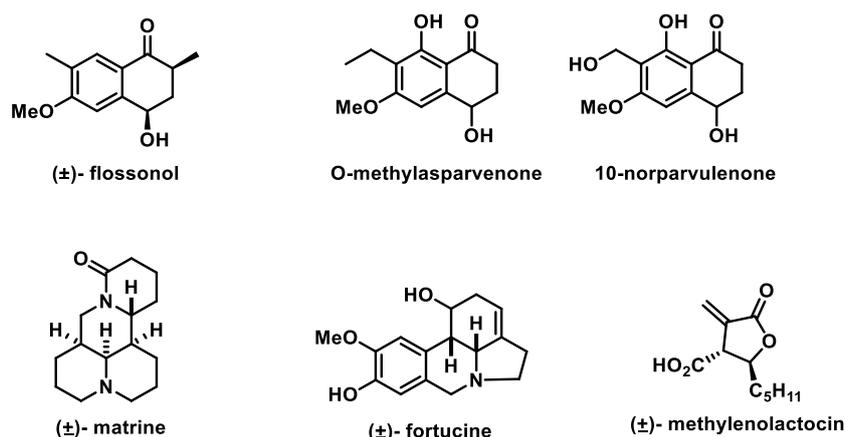


Figure 4.

Le dérivé (±)-matrine est ensuite accessible en quatre étapes à partir de l'isomère majoritaire **C27** (Schéma 57).

[78] Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synlett*, **2002**, 811.

[79] Corbet, M.; Ferjančić, Z.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3579.

[80] Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 6496.

[81] Boiteau, L.; Boivin, J.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1128.

[82] Guignard, R. F. *Synlett*, **2013**, *24*, 157.

[83] Biechy, A.; Hachisu, S.; Quiclet-Sire, B.; Ricard, L.; Zard, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *120*, 1436.

[84] Vargas, A. C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3717.

[85] Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.*, **1996**, 1631.

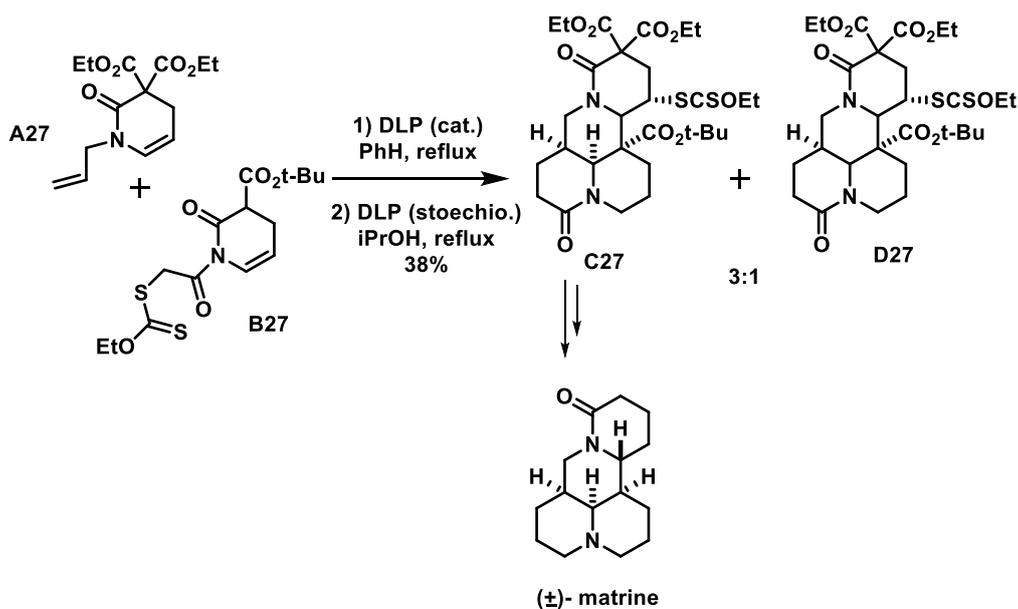


Schéma 57. Etape clé de la synthèse de la (±)-matrine.

Tous les exemples que nous avons exposés précédemment montrent l'importance et les avantages de la chimie radicalaire des xanthates dans la création de liaison carbone-carbone. Différentes équipes ont utilisé cette stratégie pour fonctionnaliser divers substrats importants parmi lesquels les énamides. Cette approche est ainsi détaillée dans le paragraphe suivant.

4. Fonctionnalisation de la liaison β -C(sp²)-H des énamides par la chimie des xanthates

La fonctionnalisation d'énamides en utilisant la chimie radicalaire des xanthates a été illustrée en 2014 par l'équipe de Zard qui a décrit la synthèse de pyrroles substitués, motifs d'intérêt en chimie médicinale, par l'intermédiaire d'azétidines, obtenus par addition radicalaire de xanthates sur une 2-azétine protégée par un groupement Boc sur l'azote. Cette addition s'effectue avec transfert de xanthate (Schéma 58).⁸⁶

[86] Han, S.; Zard, S. Z., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1992.

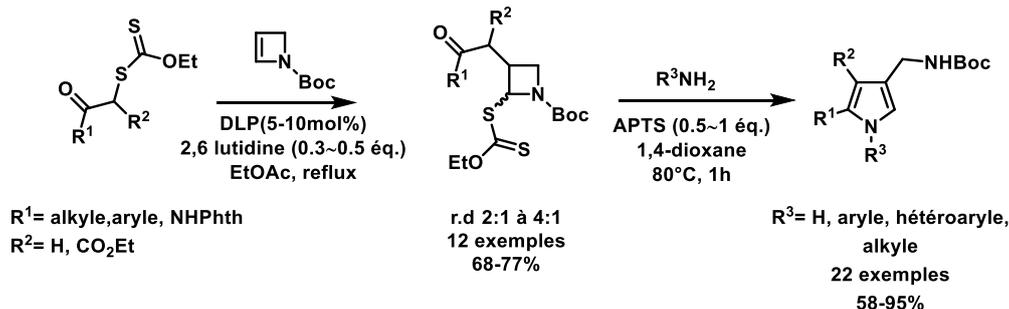


Schéma 58.

Le mécanisme de la formation du pyrrole commence par une aminolyse du groupement xanthate porté par l'azétidine **A28** formant ainsi une nouvelle molécule de xanthate **D28** et l'azétidine **C28**. Le cycle contraint de l'azétidine **C28** subit en milieu acide une étape clé d'ouverture de cycle pour former le thioaldéhyde **E28**. La condensation chimique de type Paal-Knorr de l'amine primaire R^3NH_2 sur la fonction thioaldéhyde et la fonction carbonyle du composé **E28** conduit à la formation du pyrrole **B28** (Schéma 59).

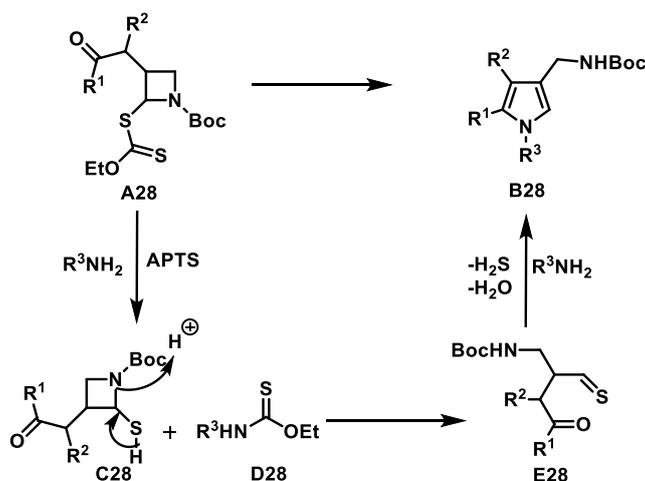


Schéma 59.

L'équipe de Zard a aussi développé une méthodologie d'accès aux α -trifluorométhylamines à partir de la *N*-vinylpyrrolidone avec de bons rendements par transfert de xanthate en présence d'une quantité catalytique de DLP (Schéma 60).⁶⁸

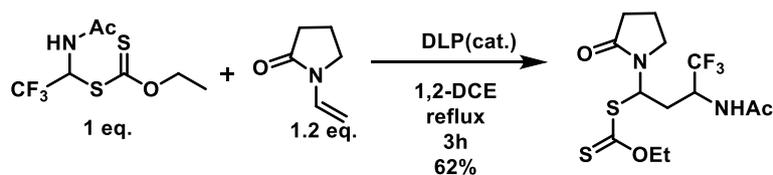


Schéma 60.

L'équipe de Landais a décrit une réaction d'addition de xanthate et de vinyldisulfone sur la double liaison d'énamides (Schéma 61).⁸⁷ Cette réaction radicalaire à trois composants s'effectue en présence d'hexabutyldiétain et de di-tert-butyl hyponitrite (DTBHN) qui sont utilisés comme initiateurs de la réaction. Cette réaction de carboalcénylation radicalaire permet d'additionner, avec de bons rendements et une haute régiosélectivité, la vinylsulfone en position α de l'azote de l'énamide et la chaîne dérivée du xanthate en position β . Il est à noter qu'en présence d'énamide cyclique (Schéma 61), le diastéréomère trans est majoritairement isolé alors qu'aucune diastéréosélectivité n'est observée en présence d'énamides acycliques (Schéma 62).

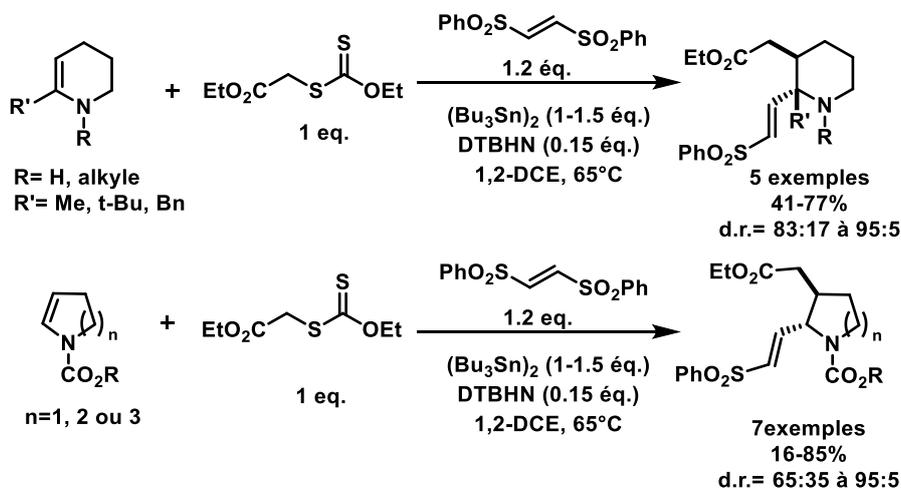


Schéma 61

[87] Poittevin, C.; Liautard, V.; Beniazza, R.; Robert, F.; Landais, Y., *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2814.

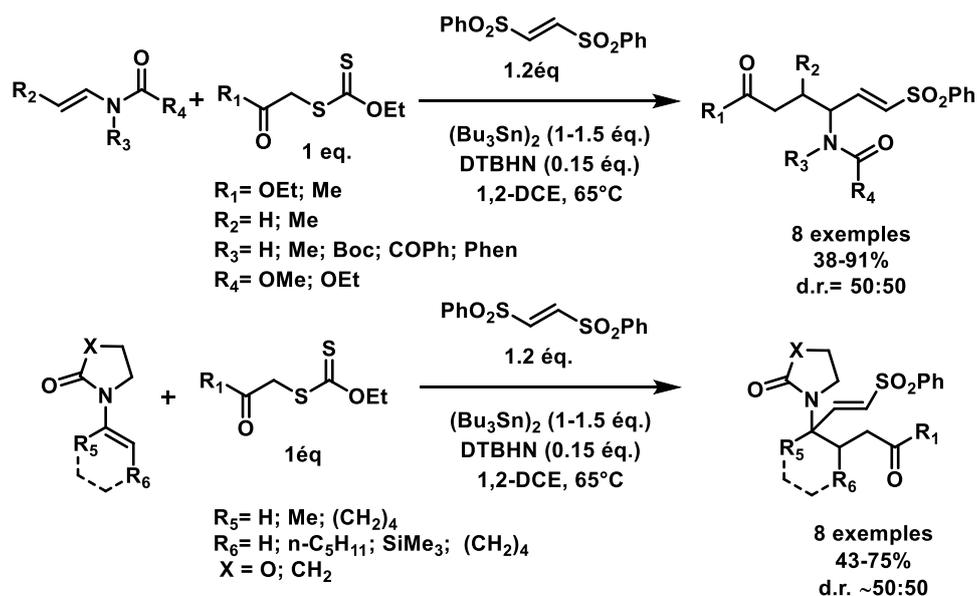


Schéma 62

Le mécanisme de la réaction de carboalcénylation d'énamides commence par la formation du radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ par chauffage de l'hexabutyldiétain en présence de DTBHN. Ce radical attaque le xanthate pour former le radical électrophile **A29** qui réagit sur la position la plus nucléophile de l'énamide pour donner le radical **B29**. Le radical nucléophile **B29** réagit avec la vinyldisulfone, appauvrie en électron, pour donner après une β -fragmentation le composé de carboalcénylation **C29** et le radical PhSO_2^\bullet . Ce dernier réagit avec l'hexabutyldiétain pour continuer la chaîne radicalaire (Schéma 63).

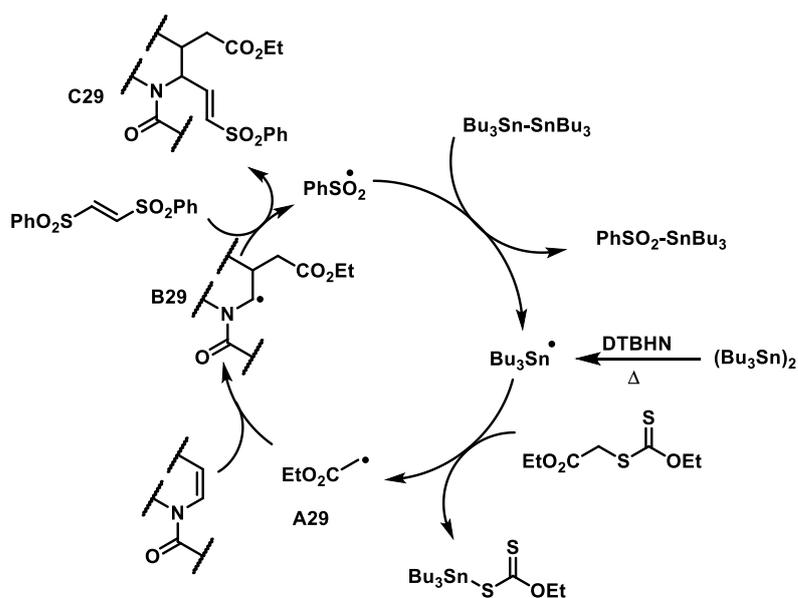


Schéma 63. Mécanisme de la carboalcénylation d'énamides.

5. Alkylation radicalaire oxydante par les xanthates

Alors que l'alkylation radicalaire oxydante intramolécule de systèmes aromatiques homocycliques et hétérocycliques a été largement étudiée et souvent de nature préparatoire,⁸⁸ en revanche le processus intermoléculaire a fait l'objet de moins d'étude.⁸⁹ Cela s'explique en partie par le fait que les rendements en produits sont souvent faibles, à moins d'utiliser un large excès (15–20 éq.) du substrat aromatique.^{89a} Ainsi en 2003, l'équipe de Miranda a réalisé l'alkylation radicalaire oxydante intermoléculaire de plusieurs composés hétéroaromatiques incluant les indoles, les furanes, les pyrroles et les thiophènes *via* la chimie des xanthates en présence d'une quantité stœchiométrique de DLP (initiation et oxydation). Les auteurs ont observé sur ces composés, l'alkylation régiosélective en α des hétéroatomes respectifs avec de bons rendements (Schéma 64).⁹⁰

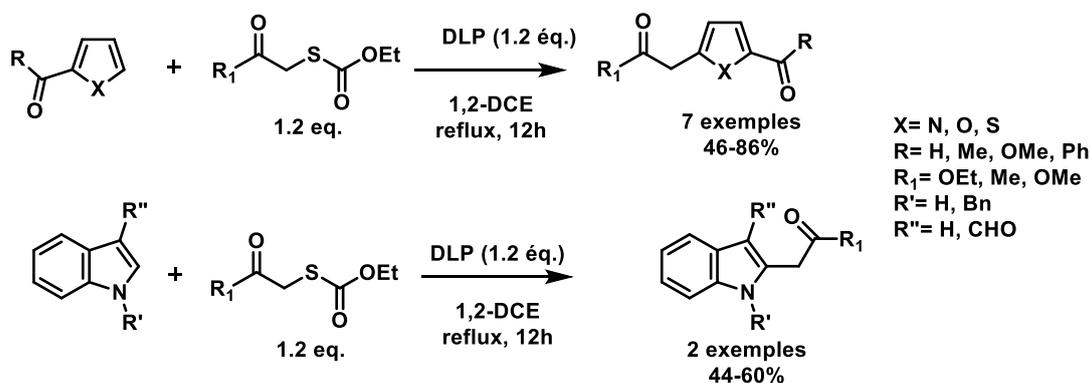


Schéma 64.

Par la suite, cette méthodologie de synthèse a été valorisée pour alkyler d'autres hétérocycles aux propriétés bioactives et notamment la caféine, ou l'imidazo [1,2-*a*] pyridine (Schéma 65).⁹¹ Il est à noter que dans le cas du 1,3-diméthyluracile, l'alkylation de la position C-3 du motif énamine est obtenue.

[88] Menes-Arzate, M.; Martínez, R.; Cruz-Almanza, R.; Muchowski, J. M.; Osornio, Y. M.; Miranda, L. D. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4001.

[89] (a) Yoshida, M.; Yoshida, T.; Kobayashi, M.; Kamigata, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 909. (b) Baciocchi, E.; Muraglia, E.; Sleiter, G. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6817. (c) Baciocchi, E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3799. (d) Cho, I.-S.; Muchowski, J. M. *Synthesis*, **1991**, 567. (e) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 1838. (f) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Jaime-Figueroa, S.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2456.

[90] Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D., *Chem. Commun.*, **2003**, 2316.

[91] Pérez, V. M.; Fregoso-López, D.; Miranda, L. D., *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, 1326.

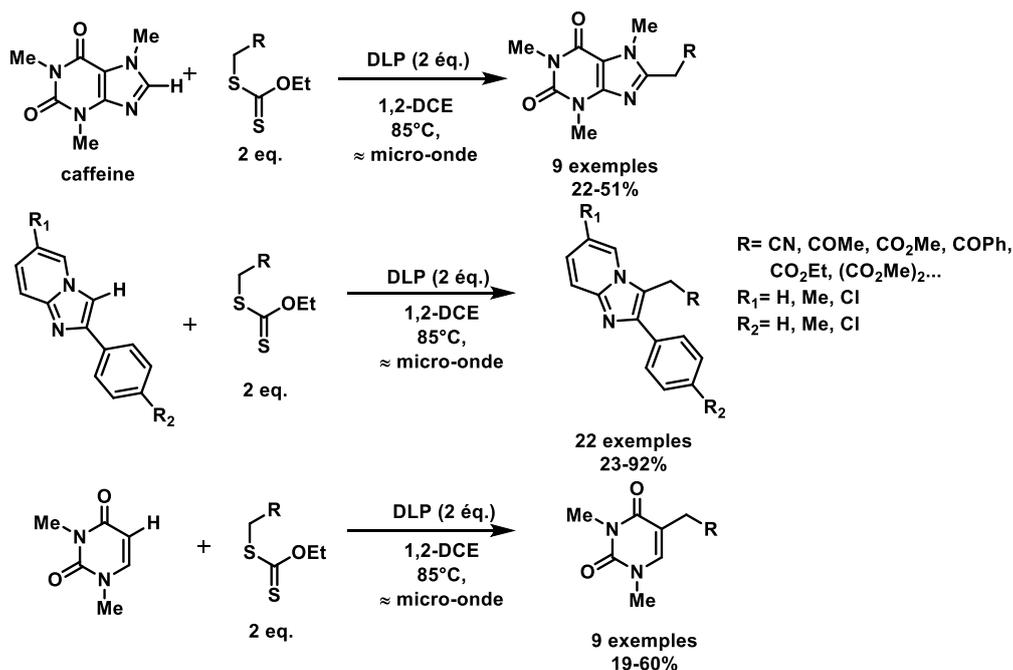


Schéma 65.

Le mécanisme proposé pour l'alkylation radicalaire est illustré sur le dérivé uracile. Tout d'abord, le radical **B30** est généré à partir du xanthate correspondant sous l'action du radical **A30** provenant de la décomposition thermique du DLP. Ensuite, le radical **B30** s'additionne sur la molécule hétérocyclique formant un nouveau radical **C30**. Ce dernier est rapidement oxydé en présence de DLP pour fournir le cation **D30**. Le cation **D30** subit une déprotonation pour former la nouvelle molécule hétérocyclique **E30** (Schéma 66).

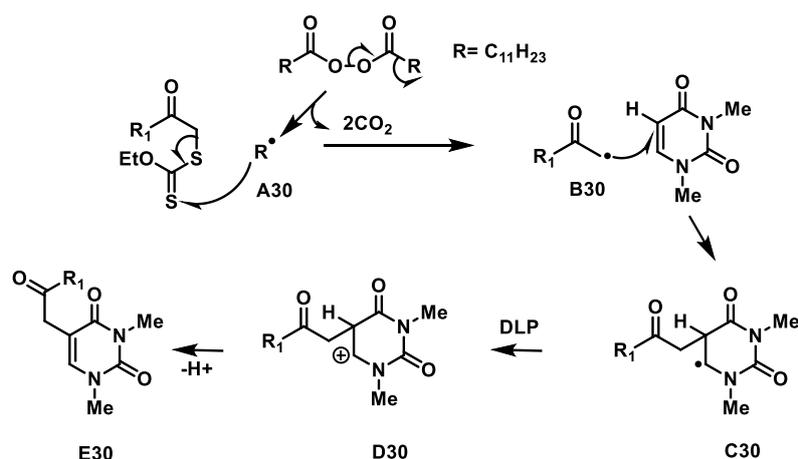


Schéma 66.

L'équipe de Zard a décrit en 2017 une voie d'accès aux hétérocycles substitués par des motifs trifluoroéthylamines *via* la chimie radicalaire des xanthates. Contrairement à ce que

nous avons décrit précédemment (cf. Schéma 60) où les radicaux introduits sur les hétérocycles étaient de nature électrophile, dans ce cas l'équipe de Zard a relevé le défi d'introduire des radicaux trifluoroéthylamines (isostères de la fonction amide) légèrement nucléophiles sur des hétérocycles (indoles, pyridines) riches en électron (Schéma 67).⁹²

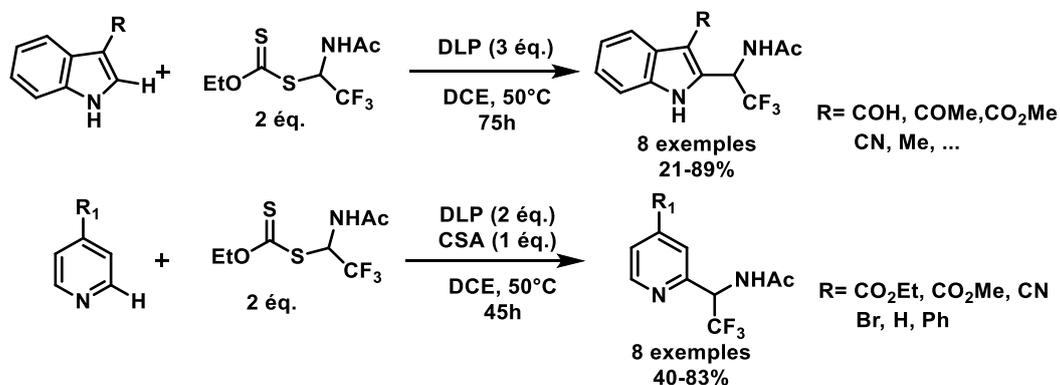


Schéma 67.

Dans le cas des dérivés de la pyridine, les auteurs ont constaté qu'il était nécessaire d'utiliser le CSA pour neutraliser la basicité de l'azote et activer le noyau pyridinique pour favoriser l'addition radicalaire.

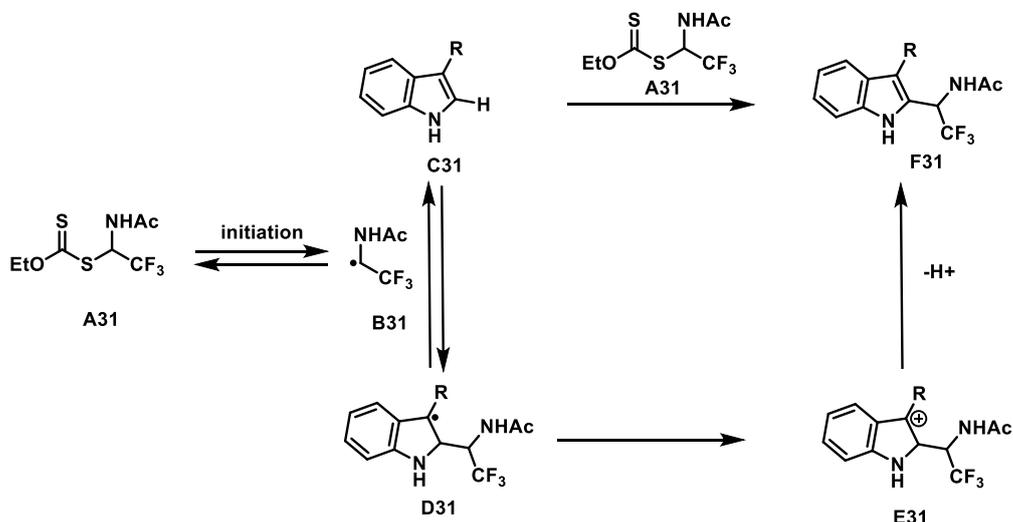


Schéma 68

Après l'étape d'initiation promue par le DLP, le radical trifluoroéthylamine **B31** généré par le xanthate **A31** peut réagir sur la position C-2 du noyau indole (ou de la pyridine). Cette

[92] Braun, M.-G.; Castanedo, G.; Qin, L.; Salvo, P.; Zard, S.Z. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 4090.

réaction génère un nouveau radical hétérocyclique **D31**. Ce radical **D31** peut se fragmenter suivant un processus réversible pour redonner la molécule de départ **C31**. L'autre possibilité serait que ce radical **D31** soit oxydé par la DLP pour fournir la cation **E31**. La réaromatisation du cation **E31** par perte de proton conduit à la molécule attendue **F31** (Schéma 68).

6. Résultats et discussions

6.1. Objectifs

Au regard de l'importance des liaisons C(sp³)-H, notamment de groupe alkyle, présentes dans de nombreux produits naturels et pharmaceutiques d'intérêt biologique,⁹³ le développement de nouvelles méthodes permettant le couplage direct de centres carbonés hybridés sp³ représente un grand défi en synthèse organique. Des avancées récentes ont permis des progrès significatifs dans ce domaine, et notamment pour le couplage de liaison C(sp³)-C(sp²) impliquant de manière spécifique des voies monoélectroniques.^{94, 95}

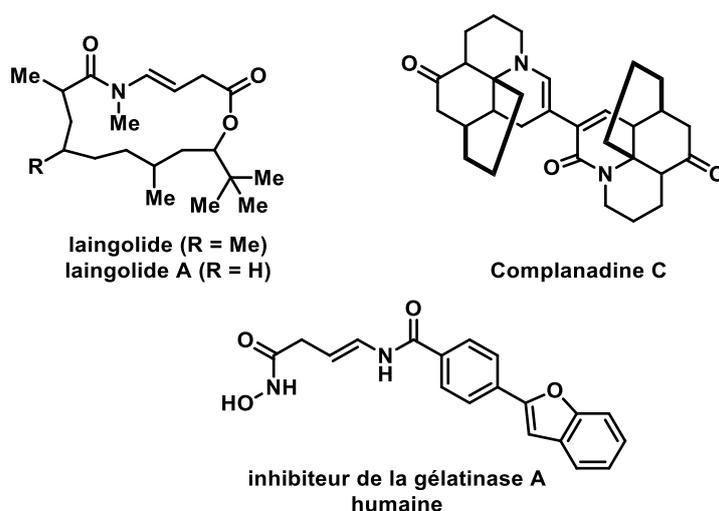


Figure 5. Molécule bioactives contenant le motif acyle γ -amino- β , γ -insaturée.

[93] (a) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 6752. (b) Lovering, F., *Med. Chem. Commun.*, **2013**, *4*, 515.

[94] (a) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1417. (b) Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature*, **2014**, *509*, 299. (c) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1525. (d) Rudolph, A.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 2656. (e) Knappke, C. E.; Grupe, S.; Gartner, D.; Corpet, M.; Gosmini, C.; Jacobi von Wangelin, A. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 6828. (f) Iwasaki, M.; Miki, N.; Ikemoto, Y.; Ura, Y.; Nishihara, Y. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 3848. (g) Zhu, K.; Dunne, J.; Shaver, M. P.; Thomas, S. P. *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 2353.

[95] Fabre, I.; Poisson, T.; Pannecouke, X.; Gillaizeau, I.; Ciofini, I.; Grimaud, L. *Catal. Sci. Tech.*, **2017**, *7*, 1921.

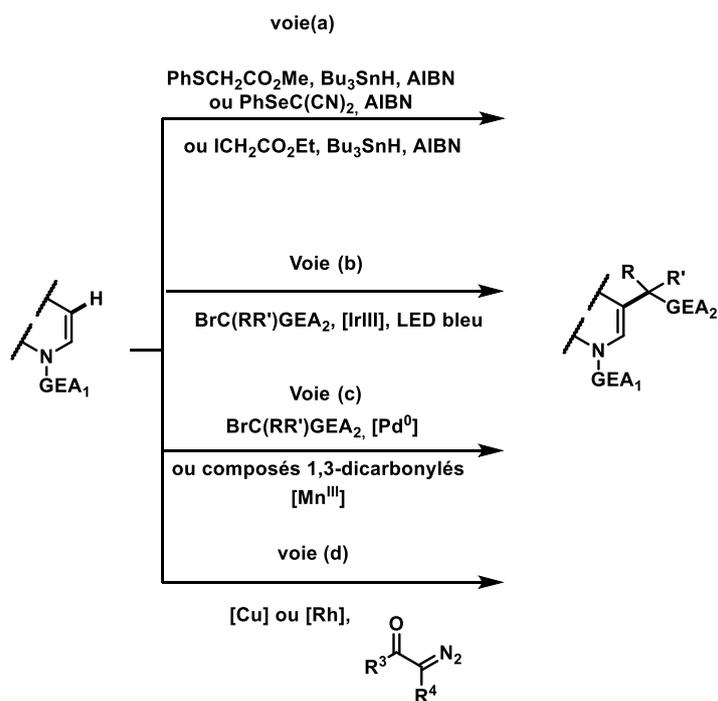
L'alkylation de la liaison β -C(sp²)-H d'oléfines riches en électrons telles que les énamides a attiré notre attention particulière, car le motif acyl γ -amino- β , γ -insaturé est une structure originale d'intérêt biologique mais également un bloc de construction polyvalent qui peut être facilement transformé dans diverses conditions (Figure 5). C'est pourquoi, plusieurs méthodologies intéressantes sur la β alkylation intermoléculaire directe de liaison C(sp²)-H d'énamides sont décrites dans la littérature (cf. Chapitre Introduction, &2.4.).

La plupart d'entre elles se font par addition d'un radical alkyle qui est principalement généré par l'initiation directe du radical,⁹⁶ ou un processus de transfert monoélectronique (SET). Renaud et Schubert ont étudié l'addition stéréocontrôlée de radicaux sulfonylméthyle aux énamines chirales suivies de transferts d'atomes d'Hydrogène (voie (a)).⁹⁷ Curran et *al.* ont décrit l'addition de radicaux méthyl malononitrile aux *N*-vinylpyrrolidinones dans le cadre d'une étude plus large des additions de transfert du groupe phénylselenenyl aux accepteurs d'alcène riches en électrons.⁹⁸ Friestad a signalé un couplage non réducteur inhabituel de *N*-vinylloxazolidinones avec des α -haloesters et iodoacetonitrile en présence de tri-*n*-butylstannane et AIBN comme précurseur radicalaire.⁹⁶

[96] Friestad, G.K.; Wu, Y. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 819.

[97] Renaud, P.; Schubert, S. *Synlett*, **1990**, 624.

[98] Curran, D.P.; Eichenberger, E.; Collis, M.; Roepel, M.G.; Thoma, G.J. *Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4279.



La catalyse photoredox de l'iridium en présence de lumière visible a été mise en évidence par Yu et *al.* utilisant des bromures pauvres en électrons comme agents alkylants (voie (b)).⁹⁹ Le groupe de Loh a élégamment décrit une stratégie pallado-catalysée pour l'alkylation sélective des énamides (voie (c)).¹⁰⁰ Li et *al.* ont développé une réaction de couplage médiée par Mn (III) entre les énamides et les composés 1,3-dicarbonylés.¹⁰¹ Une autre approche impliquait des composés α -diazo tels que rapportés par Maas et Muller¹⁰² ou Yan¹⁰³ par un processus catalysé par Cu (II) et plus récemment sur la catalyse Rh (II) par Musaev et France.¹⁰⁴ Bien que certaines de ces méthodes montrent une efficacité élevée et une bonne tolérance vis-à-vis de divers groupes fonctionnels, il y a encore beaucoup à faire dans la perspective de l'élaboration d'une méthode efficace et généralement applicable (Schéma 69).

Toutefois, malgré des avancées notables dans ce domaine, peu d'exemples décrivent l'application de la chimie des xanthates aux énamides non aromatiques. Dans le cadre de

[99] Jiang, H.; Huang, C.; Guo, J.; Zeng, C.; Zhang, Y.; Yu, S. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 15158.

[100] Ding, R.; Huang, Z.-D.; Liu, Z.-L.; Wang, T.-X.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 5617.

[101] Li, P.; Zhao, J.; Xia, C.; Li, F. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5992.

[102] Mass, G.; Mueller, A. *J. Prakt. Chem.*, **1998**, *340*, 315.

[103] (a) Zhao, W.-J.; Yan, M.; Huang, D.; Ji, S.-J. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5585. (b) Yan, M.; Zhao, W.-J.; Huang, D.;

Ji, S.-J. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 6365.

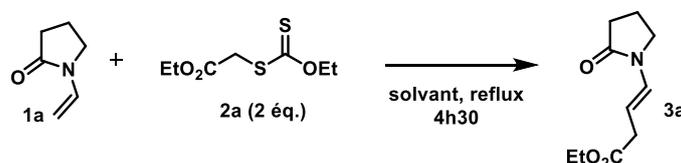
[104] McLarney, B.D. ; Cavitt, M.A. ; Donnell, T.M. ; Musaev, D.G. ; France, S. *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 1129.

notre intérêt pour développer de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation radicalaire d'énamides, nous avons porté notre attention sur la chimie des xanthates dans le but d'introduire de manière directe et intermoléculaire un groupe alkyle sur la liaison β -C(sp²)-H de ces composés. Ces travaux ont été initiés au sein de notre groupe lors des travaux de thèse de S. Bertho (Schéma 70).¹⁰⁵



6.2. Optimisation des conditions de la réaction

En préambule de notre étude, nous avons choisi la *N*-vinylpyrrolidinone **1a** et le **2a**, disponibles dans le commerce, comme partenaires de couplage pour notre réaction (Schéma 71 et Tableau 3). En appliquant les conditions développées dans l'équipe de Zard,^{68,86,106} nous avons commencé l'optimisation des conditions en effectuant la réaction avec l'énamide **1a** (1 eq.) et le xanthate **2a** (2 eq.) dans le 1,2-dichloroéthane (1,2-DCE) en utilisant du peroxyde de lauroyle facilement biodégradable (DLP, 1,2 eq.) comme précurseur radicalaire. Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux jusqu'à ce que le substrat soit consommé (contrôle CCM). L'ester γ -amino- β,γ -insaturé **3a** a été obtenu avec un bon rendement de 62% après 4h30 (Tableau 3, entrée 1), aucun transfert de xanthate n'a été observé. La géométrie (*E*) de l'alcène **3a** a été déterminée sur la base des données de RMN (RMN ¹H, couplage $J^3_{trans} = 14.6$ Hz).



[105] Bertho, S. Fonctionnalisation d'énamides par voie radicalaire : Catalyse au fer ou application de la chimie des xanthates. Thèse de l'Université d'Orléans, 2018.

[106] Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S.Z. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3554.

Tableau 3.

| Entrée | Initiateurs de radicaux | Nbre d'éq de l'initiateur de radicaux | Solvant | Rdt (%) de 3a ^[b] |
|-------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------|-------------------------------------|
| 1 | DLP | 1.2 | 1,2-DCE | 62 |
| 2 | DTBP | 1.2 | 1,2-DCE | 0 |
| 3 | AIBN | 1.2 | 1,2-DCE | 0 |
| 4 | PhI(OAc) ₂ | 1.2 | 1,2-DCE | 10 |
| 5 | <i>t</i> -BuOOH [5M] | 1.2 | 1,2-DCE | 0 |
| 6 ^[c] | DLP | 1.2 | AcOEt | 58 |
| 7 ^[d] | DLP | 1.2 | AcOEt | 62 |
| 8 | DLP | 0.5 | 1,2-DCE | 30 |
| 9 | DLP | 1 | 1,2-DCE | 50 |
| 10 ^[e] | DLP | 1.2 | 1,2-DCE | 35 |
| 11 | DLP | 1.2 | 1,4-Dioxane | 32 |
| 12 | DLP | 1.2 | 2-Me-THF | 31 |
| 13 | DLP | 1.2 | AcOEt | 62 |
| 14 | DLP | 1.5 | AcOEt | 57 |
| 15 | DLP | 1.8 | AcOEt | 57 |
| 16 | DLP | 1.2 | MeCN | 44 |

[a] Conditions standards : composé **1a** (56 mg, 1 éq.), xanthate **2a** (2 éq.), initiateur radicalaire (1,2 éq.), solvant (1,5 mL), chauffage à reflux pendant 4h30 sous atmosphère d'argon. [b] Rendement isolé après purification par chromatographie sur colonne (SiO₂, éther de pétrole/EtOAc). [c] 1.5 éq. de xanthate **2a** ont été utilisés. [d] 2.5 éq. de xanthate **2a** ont été utilisés. [e] Une portion (0,4 éq.) de l'initiateur radicalaire a été ajoutée toutes les 90 min.

Par la suite, d'autres initiateurs de radicaux tels que le peroxyde de *di-tert*-butyle (DTBP), l'azobisisobutyronitrile (AIBN), le diacétate d'iodobenzène (PhI(OAc)₂) ou l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (*t*-BuOOH) ont ensuite été testés. Dans la plupart des cas, soit

aucune réaction n'est observée soit une chute du rendement est constatée (Tableau 3, entrées 2 à 5). Le rendement en composé **3a** dépend également de la quantité de DLP (Tableau 3, entrées 8–9) et de dérivé xanthate (Tableau 3, entrées 6–7) présents dans le milieu réactionnel ; 2 équivalents de **2a** et 1,2 équivalents de DLP sont nécessaires pour que la réaction fonctionne de manière optimale. Comme indiqué dans le Tableau 2, paragraphe 2.2, le temps de demi-vie de décomposition d'un précurseur radical donné est fonction de sa température d'utilisation. Enfin, l'ajout par portion de l'initiateur DLP (toutes les 90 minutes) a été comparé à son ajout en une seule portion (Tableau 3, entrée 10). De manière surprenante, l'ajout direct de DLP s'est avéré être le choix optimal.

Les effets polaires dans les processus à médiation radicalaire sont beaucoup moins importants que dans les processus ioniques, permettant un choix beaucoup plus large de solvants. L'étape suivante consistait donc à cribler les solvants couramment utilisés dans les réactions radicalaires. Il est à noter que des solvants aprotiques peu polaires comme le 1,4-dioxane (entrée 11) ou le 2-Me-THF biodégradable (entrée 12) ont été capables d'effectuer la transformation, mais avec des rendements moindres, alors qu'avec l'acétate d'éthyle (entrée 13) l'addition s'est bien déroulée et le produit **3a** a été isolé avec le même rendement que précédemment observé avec le 1,2-DCE. Pour des raisons liées à la chimie durable, notre choix s'est donc porté sur l'acétate d'éthyle pour la suite de l'étude. L'acétonitrile s'est avéré moins efficace (44 %, entrée 16). Par ailleurs, il est à noter que de la dégradation a été observée lorsque le chauffage conventionnel a été remplacé par une activation par micro-ondes. Une augmentation de la quantité de DLP entraîne une légère baisse du rendement de la réaction (entrée 14 et entrée 15).

6.3. Etude mécanistique de la réaction

Sur la base des précédents de la littérature, le mécanisme suivant peut-être proposé. La décomposition thermique du peroxyde de lauroyle (DLP) amorce l'addition du radical électrophile **A32** issu du xanthate sur la position C-3, la plus nucléophile de l'énamide **1**. Cette addition radicalaire génère un autre radical **B32** en α de l'atome d'azote. Le radical **B32** est oxydé en présence de DLP (quantité stœchiométrique) pour donner le cation **C32** et sa forme mésomère, l'ion iminium correspondant **D32**.

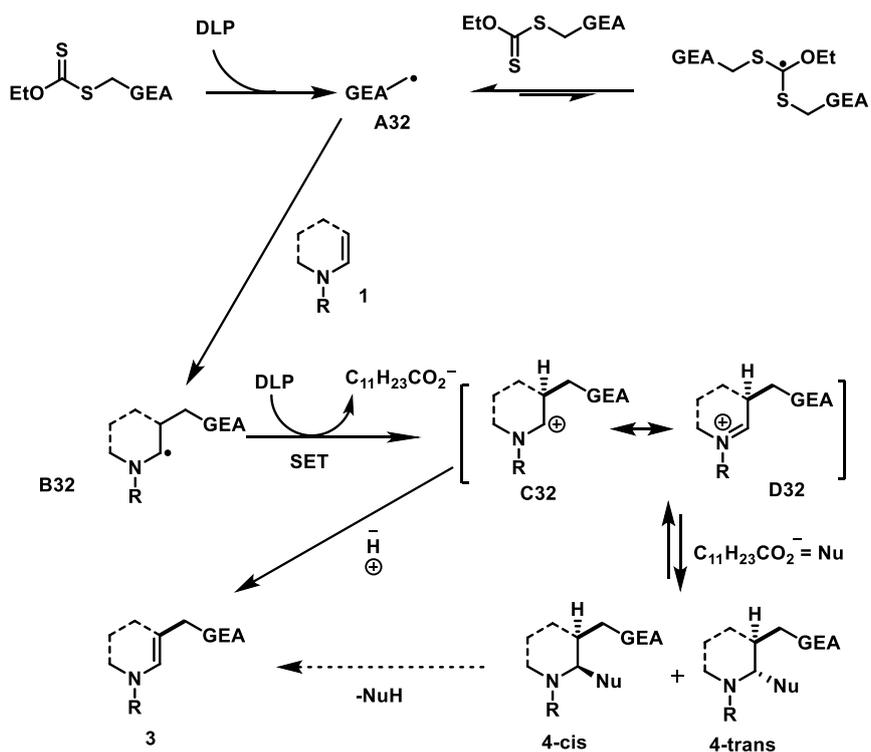


Schéma 72.

Le produit de transfert du xanthate résultant du piégeage du radical amido **B32** par le xanthate n'a pas été observé. Le cation **C32** peut être déprotoné pour donner le composé attendu **3**. Dans le cas d'énamides plus riches en électrons, cet ion iminium **D32** est piégé par des nucléophiles (alcool, TMS-CN), et permet la formation d'énamides difonctionnalisés sous la forme d'un mélange de diastéréomères selon un ratio diastéréomérique 1:1 (Schéma 72).

6.4. Champs d'application

6.4.1. Variation de l'énamide

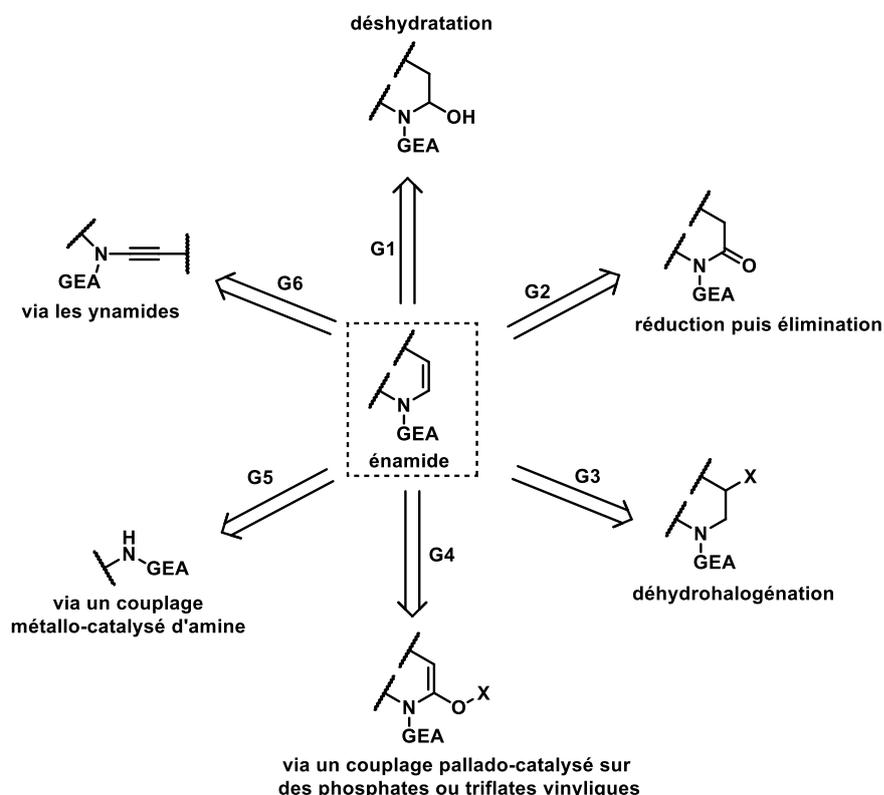


Schéma 73. Principales voies d'accès aux énamides tertiaires.

Afin de tester la chimie des xanthates, divers énamides tertiaires ont été préparés. Les réactions conduisant à la formation d'énamides tertiaires peuvent être regroupées en six grands groupes (Schéma 73) : la déshydratation de *N*-hémiacétals (G1),¹⁰⁷ la réduction d'imides suivie d'une élimination (G2),¹⁰⁸ la déshalogénéation (G3),¹⁰⁹ les réactions de couplage pallado-catalysées sur des phosphates ou des triflates vinyliques (G4),¹¹⁰ les couplages métallo-catalysés d'amines sur des alcènes ou alcynes (G5)¹¹¹ ou enfin les réactions d'hydrofonctionnalisation ou de difonctionnalisation d'ynamides (G6).¹¹² Les énamides utilisés pour nos études ont été synthétisés *via* la méthode G2 détaillée ci-dessous.¹¹³

[107] Mauger, A. B.; Irreverre, F.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2019.

[108] Yu, J.; Truc, V.; Riebel, P.; Hierl, E.; Mudryk, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4011.

[109] (a) Knapp, S.; Gibson, F. S.; Choe, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5397. (b) Alegret, C.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8661.

[110] Foti, C. J.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2656.

[111] Lepifre, F.; Clavier, S.; Bouyssou, P.; Coudert, G. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6969.

[112] Lin, L.; Zeng, X.; Xu, B. *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 11240.

[113] Rey-Rodriguez, R.; Jestin, G.; Darses, B.; Dauban, P.; Gillaizeau, I. *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 513.

Cette voie consiste à réaliser la réduction d'un carbonyle à partir d'un lactame puis d'effectuer la réaction d'élimination. Les premières équipes qui ont développé cette réaction ont utilisé du DIBAL-H¹¹⁴ ou du NaBH₄¹¹⁵ comme agents de réduction. L'hémi-aminal formé est ensuite déshydraté en milieu acide. Une alternative monotopie a été développée en utilisant du triéthylborohydrure de lithium (Et₃BHLi) pour réduire la fonction carbonyle. L'intermédiaire obtenu subit une réaction d'élimination en présence de DMAP, de TFAA et de DIPEA pour fournir l'énamide correspondant (Schéma 74).¹⁰⁸

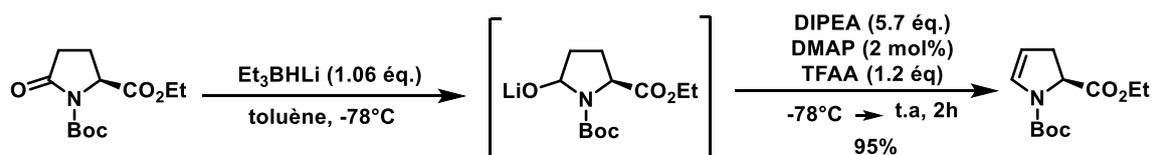


Schéma 74. Synthèse d'énamides par réduction/élimination.

Le mécanisme de cette élimination décrit par Yu et *al.* est présenté ci-dessous. La DMAP réagit sur le TFAA pour donner l'espèce **B33** très électrophile. L'attaque de l'alcoolate **A33** sur cette espèce conduit à la formation de l'intermédiaire **C33**, qui donne l'énamide attendu après déprotonation en présence de DIPEA (Schéma 75).

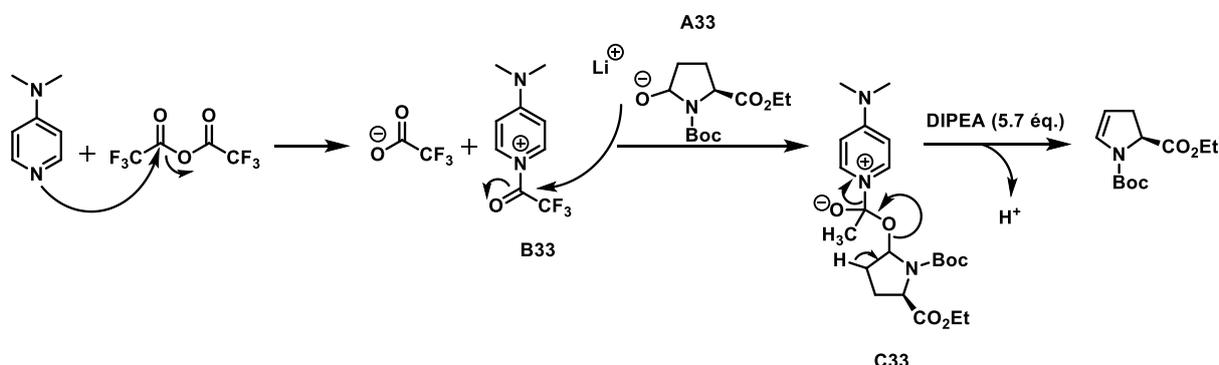


Schéma 75.

6.4.1.1. Sur les endo-énamides

Avec les conditions optimisées en main, nous avons ensuite examiné l'alkylation de la liaison β -C(sp²)-H de divers énamides **1** en présence du xanthate **2a** (Schéma 76). Une série d'énamides cycliques et acycliques **1** ont ainsi été convertis avec succès en énamides β -alkylés correspondants.

[114] (a) Winterfeldt, E. *Synthesis*, **1975**, 617. (b) Hart, D. J.; Tsai, Y. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4403. (c) Kim, M. Y.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 579. (d) Oostveen, A. R. C.; de Boer, J. J. J.; Speckamp, W. N. *Heterocycles*, **1977**, *7*, 171.

[115] Chamberlin, A. R.; Nguyen, H. D.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1682.

Premièrement, nous avons démontré que les endo-énamides cycliques à 6 chaînons possédant un atome d'azote protégé par un groupe benzyle, PMB ou méthylester, réagissent avec de bons rendements (Tableau 4, entrée 1–3). Fait intéressant, lorsque l'atome d'azote est substitué par une chaîne allyle, la réaction n'est pas chimiosélective. Effectivement, la double liaison de l'énamide subit la réaction d'alkylation radicalaire et la chaîne allyle, la réaction de transfert de xanthate conduisant au produit **3e** (Tableau 4, entrée 4).

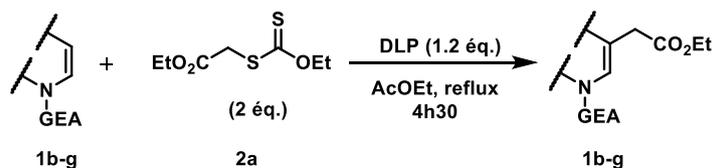


Schéma 76.

Tableau 4.

| Entrée | Substrat | Produit | Rdt (%) ^{a,b} |
|--------|---------------|---------------|------------------------|
| 1 | 1b | 3b | 72 |
| 2 | 1c | 3c | 51 |
| 3 | 1d | 3d | 61 |
| 4 | 1e | 3e | 40 |
| 5 | 1f | 3f | 48 |
| 6 | 1g | 3g | 56 |

Conditions de réaction : [a] Enamide **1** (0,5 mmol), xanthate **2a** (2 éq.), DLP (1,2 éq.), EtOAc (1,5 mL), chauffage à reflux pendant 4h30 sous atmosphère d'argon. [b] Rendement isolé après purification par chromatographie sur colonne (SiO₂, éther de pétrole/EtOAc).

Comme nous l'avons déjà observé dans des travaux antérieurs,¹¹⁶ lorsque des énammides **1f–g** de type oxazine plus riches en électrons sont utilisés, les morpholin-2-ones difonctionnalisées **3f** et **3g** sont isolées sous la forme d'un mélange de diastéréomères *cis:trans* (r.d. 45:55).

6.4.1.2. Sur les ènecarbamates et ènesulfonamides

Par la suite, nous avons appliqué notre méthodologie pour l'alkylation de divers ènecarbamates et ènesulfonamides (Tableau 5).

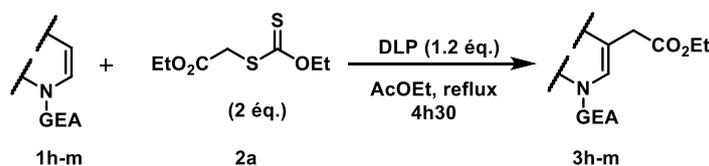
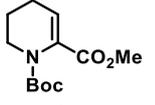
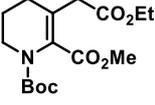


Schéma 77.

Tableau 5.

| Entrée | Substrat | Produit | Rdt (%) ^{a,b} |
|----------------|---------------|---------------|------------------------|
| 1 | 1h | 3h | 64 |
| 2 | 1i | 3i | 57 |
| 3 ^c | 1j | 3j | 0 |
| 4 | 1k | 3k | 61 |
| 5 | 1l | 3l | 41 |

[116] Bertho, S.; Rey-Rodriguez, R.; Colas, C.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 17674.

| | | | |
|---|--|--|----|
| 6 |  1m |  3m | 25 |
|---|--|--|----|

Conditions de réaction: [a] Enamide **1** (0,5 mmol), xanthate **2a** (2 éq.), DLP (1,2 éq.), EtOAc (1,5 mL), chauffage à reflux pendant 4h30 sous atmosphère d'argon. [b] Rendement isolé après purification par chromatographie sur colonne (SiO₂, éther de pétrole/EtOAc). [c] Produit de départ récupéré.

Les énammides cycliques à 6 ou 7 chaînons portant divers groupes N-protecteurs attracteurs d'électrons sont également de bons substrats dans cette réaction et ont conduit aux produits alkylés souhaités avec des rendements modérés à bons (Tableau 5, entrée 1, 2, 4, 5). De façon suprenante, Il est à noter que l'ènesulfonamide **1j** (Tableau 5, entrée 3) n'a montré aucune réactivité. La présence du groupement sulfonyle très électroattracteur désactive la nucléophilie de la double liaison C=C, défavorisant la réaction radicalaire.

L'alkylation de l'èncarbamate **1m** portant un groupe ester en position C-2, qui pourrait servir d'intermédiaire synthétique précieux est bien tolérée, et l'énamide alkylé **3m** a été obtenu avec un rendement relativement satisfaisant de 25% (Tableau 5, entrée 6). Ce faible rendement s'explique non seulement par l'effet attracteur de l'ester en alpha de l'azote qui appauvrit la double liaison carbone-carbone de l'énamide mais aussi par l'effet stérique de l'ester.

6.4.1.3. Sur les énammides exocycliques de type N-vinylques

Nous avons ensuite souhaité appliquer notre méthodologie à l'énamide exocyclique de type N-vinylque **1n**.

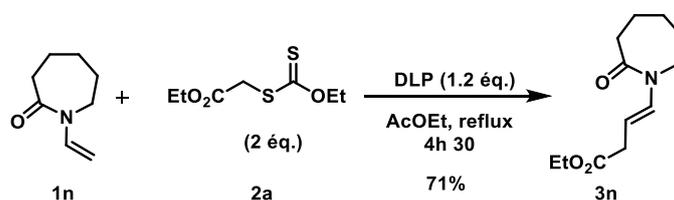


Schéma 78.

L'énamide tertiaire monosubstitué à 7 chaînons **1n** a bien fonctionné, donnant le nouveau produit alkylé **3n** de stéréochimie *trans* avec un bon rendement (Tableau 6, entrée 1). La stéréochimie *trans* du produit alkylé a été déterminée par RMN du proton avec une constante de couplage $^3J_{trans} = 14.6$ Hz observée.

6.4.1.4. Sur d'autres dérivés d'énamides

Fort des résultats obtenus en série énamide simple, nous avons souhaité tester notre méthodologie sur divers composés possédant le motif énamide.

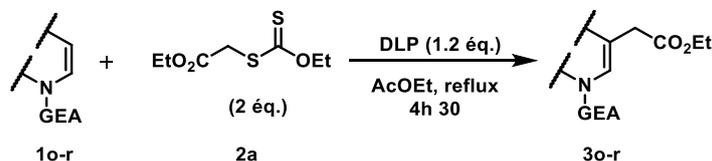


Schéma 79.

Tableau 6.

| Entrée | Substrat | Produit | Rdt (%) ^{a,b} |
|--------|----------|---------|----------------------------------|
| 1 | | | 64 |
| 2 | | | 61% 3p + 27% 1p |
| 3 | | | 39 |
| 4 | | | 35 |

Conditions de réaction : [a] Enamide **1** (0,5 mmol), xanthate **2a** (2 équ.), DLP (1,2 équ.), EtOAc (1,5 mL), chauffage à reflux pendant 4h30 sous atmosphère d'argon. [b] Rendement isolé après purification par chromatographie sur colonne (SiO₂, éther de pétrole/EtOAc).

Nous avons alors constaté que l'énamide secondaire **1o** convenait également à cette réaction d'alkylation et fournissait le composé alkylé correspondant **3o** avec un bon rendement (Tableau 6, entrée 1). Les 2-pyridones **1p–1q** (entrées 2-3) ont été isolées avec des rendements modérés accompagnés, dans le cas de **1p**, de substrat n'ayant pas réagi. Il est probable qu'une conversion complète et un meilleur rendement soient obtenus en augmentant le nombre d'équivalents de réactif (DLP, xanthate) et éventuellement le temps de chauffage. La réactivité moindre de **1q** peut être due à la gêne stérique engendré par le groupement méthoxy présent en position 4 de la pyridone. Il est à noter que les 2-pyridones

fonctionnalisées sont des partenaires utiles dans les réactions de cycloadditions de Diels-Alder.¹¹⁷ L'énamide substitué en position C-3 par une fonction ester vinylique a été convertie avec succès pour donner le composé alkylé **3r** par addition vinylogue avec un rendement modéré (entrée 4). La présence de l'ester sur la double liaison vinylique appauvrit cette double liaison et entraîne un gêne stérique ce qui peut expliquer ce faible rendement observé.

6.4.2. Variation du xanthate

Pour déterminer l'étendue de cette réaction, divers xanthates **2b-i** (Tableau 7) ont été préparés par substitution de dérivés halogénés par de l'éthyle xanthogénate de potassium disponible dans le commerce.

De manière remarquable, une variété de groupes alkyle primaire et secondaire pauvres en électrons a subi avec succès cette transformation pour donner une gamme de nouveaux énamides acycliques substitués portant une fonction ester ou nitrile avec des rendements modérés à bons (Tableau 8, entrée 1-3,6,7). Le xanthate lactone **2g** et le xanthate **2h** possédant un groupement nitrile ont permis d'isoler les composés **3ag** et **3ah** avec de bons rendements (Tableau 7, entrée 6,7). L'utilisation des xanthates secondaires **2e** et **2f** n'a pas permis d'isoler les produits attendus, seuls des mélanges complexes ont été observés (Tableau 8, entrée 4–5). Le xanthate **2i** fluoré conduit quant à lui à de la dégradation (Tableau 8, entrée 8).

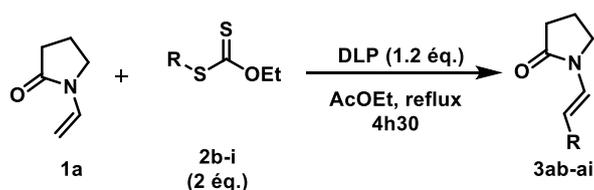
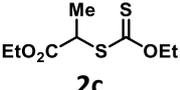
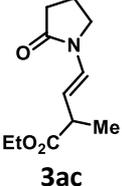
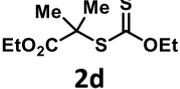
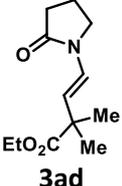
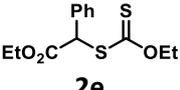
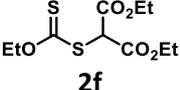
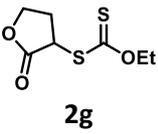
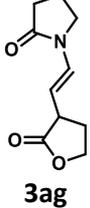
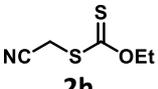
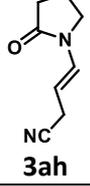
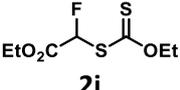


Schéma 80.

Tableau 7.

| Entrée | Xanthate | Produit | Rdt (%) ^{a,b} |
|--------|---------------|----------------|------------------------|
| 1 | 2b | 3ab | 45 |

[117] (a) Hao, F.; Nishiwaki, N. *Molecules*, **2020**, 25, 673. (b) Salah, S. B.; Sanselme, M.; Champavier, Y.; Othman, M.; Daich, A.; Chataigner, I.; Lwason, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 2021, 102.

| | | | |
|---|--|---|------------------|
| 2 |  2c |  3ac | 69 |
| 3 |  2d |  3ad | 39 |
| 4 |  2e | — | Mélange complexe |
| 5 |  2f | — | Mélange complexe |
| 6 |  2g |  3ag | 71 |
| 7 |  2h |  3ah | 60 |
| 8 |  2i | — | Dégradation |

Conditions de réaction : [a] Enamide **1a** (0,5 mmol), xanthate **2b-i** (2 éq.), DLP (1,2 éq.), EtOAc (1,5 mL), chauffage à reflux pendant 4h30 sous atmosphère d'argon. [b] Rendement isolé après purification par chromatographie sur colonne (SiO₂, éther de pétrole/EtOAc).

7. Réaction de post-fonctionnalisation

7.1. Réaction de difonctionnalisation 1,2 d'énamides en présence de nucléophile

Dans le but d'accéder à une diversité moléculaire plus élevée, nous avons souhaité exploiter la réactivité de l'ion iminium intermédiaire pour générer des molécules difonctionnalisées 1,2 en présence de divers nucléophiles (Schéma 81). La difonctionnalisation

en tandem d'énamides impliquant la formation simultanée de liaisons C(sp³)-C(sp³), C(sp³)-O ou C(sp³)-CN s'avère être un outil puissant pour la synthèse de divers motifs.¹¹⁸

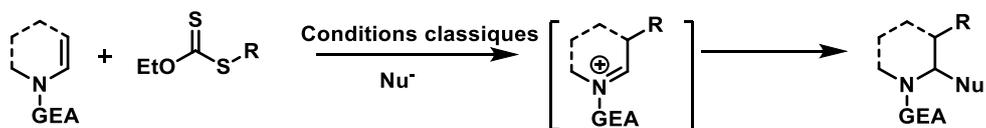


Schéma 81.

7.1.1. Oxyalkylation d'énamides

Dans ce but, l'énamide **1a** a été traité suivant les conditions optimales, déterminées précédemment lors de la réaction d'alkylation, en présence de 10 équivalents d'éthanol qui agit comme nucléophile, afin de fonctionnaliser l'énamide en position alpha par un groupement éthoxy. Le composé éthoxyalkylé **5a** a été isolé avec un rendement de 51% (Tableau 9, entrée 1). Fort de ce résultat, une série d'énamides exocycliques à 5 ou 7 chaînons **1a-n** a été difonctionnalisée en 1,2 suivant une réaction séquentielle réalisée de manière monotopie en présence de 10 équivalents d'éthanol ou de phénol. Après piégeage de l'ion iminium intermédiaire, les produits éthoxyalkylés ou phénoxyalkylés correspondants **5a-f** sont isolés avec de bons rendements.

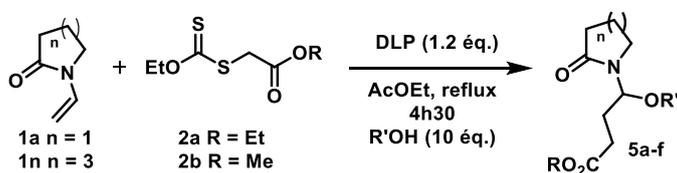
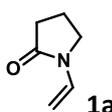
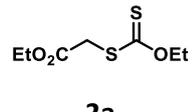
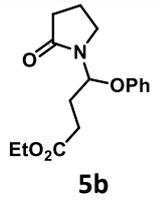
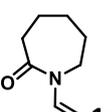
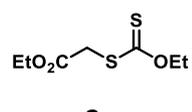
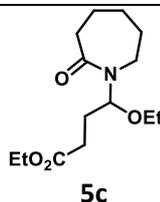
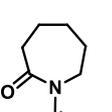
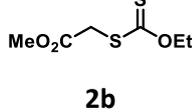
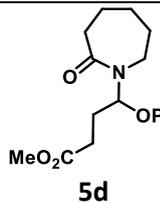
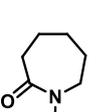
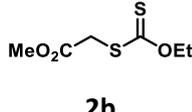
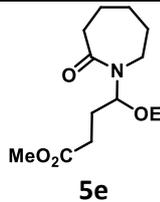
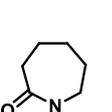
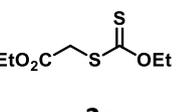
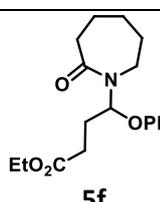


Schéma 82.

Tableau 8.

| Entrée | Enamide | Xanthate | Nucléophile | Produit | Rdt (%) ^{a,b} |
|--------|---------|----------|-------------|---------|------------------------|
| 1 | | | EtOH | | 51 |

[118] (a) Liu, Q.-J.; Wang, L.; Kang, Q.-K.; Zhang, X. P.; Tang, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 92. (b) Courant, T.; Masson, G. *Chem., Eur. J.*, **2012**, *18*, 423. (c) Carboni, A.; Dagousset, G.; Magnier, E.; Masson, G. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1240.

| | | | | | |
|---|---|---|------|--|----|
| 2 |  |  | PhOH |  | 40 |
| 3 |  |  | EtOH |  | 63 |
| 4 |  |  | PhOH |  | 55 |
| 5 |  |  | EtOH |  | 54 |
| 6 |  |  | PhOH |  | 66 |

Conditions de réaction : [a] Enamide **1a** ou **1n** (0,5 mmol), xanthate **2a–b** (2 éq.), DLP (1,2 éq.), EtOAc (1,5 mL), NuH (10éq.), chauffage à reflux pendant 4h30 sous atmosphère d'argon. [b] Rendement isolé après purification par chromatographie sur colonne (SiO₂, éther de pétrole/EtOAc).

7.1.2. Cyanoalkylation d'énamides

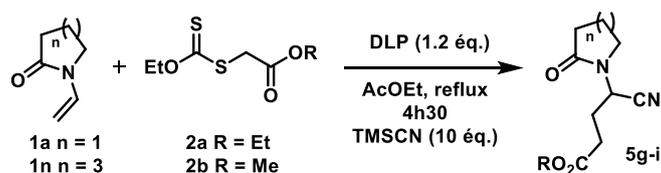
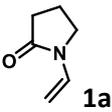
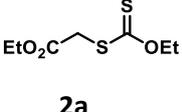
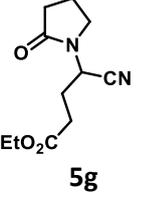
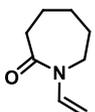
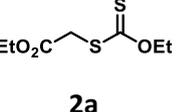
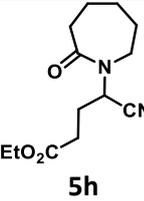
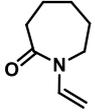
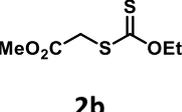
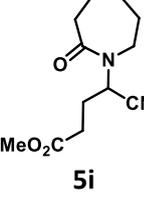


Tableau 9.

| Entrée | Enamide | Xanthate | Nucléophile | Produit | Rdt (%) ^{a,b} |
|--------|---------|----------|-------------|---------|------------------------|
|--------|---------|----------|-------------|---------|------------------------|

| | | | | | |
|---|--|--|-------|---|----|
| 1 |  1a |  2a | TMSCN |  5g | 40 |
| 2 |  1n |  2a | TMSCN |  5h | 55 |
| 3 |  1n |  2b | TMSCN |  5i | 52 |

Conditions de réaction : [a] Enamide **1a** ou **1n** (0,5 mmol), xanthate **2a–b** (2 éq.), DLP (1,2 éq.), EtOAc (1,5 mL), TMSCN (10éq.), chauffage à reflux pendant 4h30 sous atmosphère d'argon. [b] Rendement isolé après purification par chromatographie sur colonne (SiO₂, éther de pétrole/EtOAc).

Suivant la même approche, les composés cyanoalkylés **5g**, **5h**, **5i** ont été isolés par réaction des énammides acycliques correspondants en présence de 10 équivalents de TMSCN avec des rendements modérés de 40–55% (Tableau 10).

7.2. Accès à des polycycles par réaction de cyclisation

En appliquant à l'endoénamide **1s**, portant sur l'atome d'azote une chaîne avec un groupe 3,4-diméthoxyphényl nucléophile, les mêmes conditions opératoires en présence de xanthate **2a** et en utilisant 10 équivalents d'éthanol, une cyclisation spontanée se produit, conduisant directement au nouvel énamide tricyclique **5j** isolé avec un rendement global de 30% pour la séquence en trois étapes incluant la réaction finale de déprotonation.

La régénération de la double liaison intracyclique de l'énamide est vraisemblablement le résultat d'une sur-oxydation par le peroxyde du produit primaire saturé.¹¹⁹ Comme l'étape limitante est l'addition intramoléculaire du motif aryl nucléophile sur l'ion intermédiaire

[119] Zard, S. Z., *Tetrahedron*, **2021**, *79*, 131852.

iminium, la conduite de la réaction en l'absence d'éthanol a entraîné la dégradation du mélange réactionnel (Schéma 83).

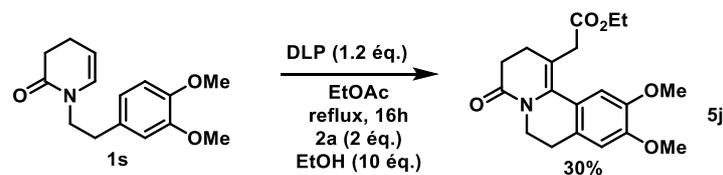


Schéma 83.

Nous avons ensuite testé cette réaction en partant de l'énamide **1t** portant une chaîne avec un groupe terminal 4-méthoxyphényl moins riche en électrons que le celui de l'énamide **1s**. Dans ce cas, nous n'avons pas pu isoler le composé tricyclique attendu (Schéma 84), mais un mélange complexe du composé di-fonctionnalisé 1,2 correspondant et de DLP (Schéma 85).

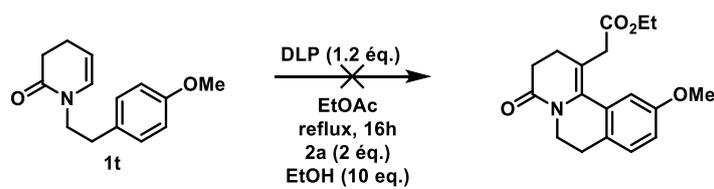


Schéma 84

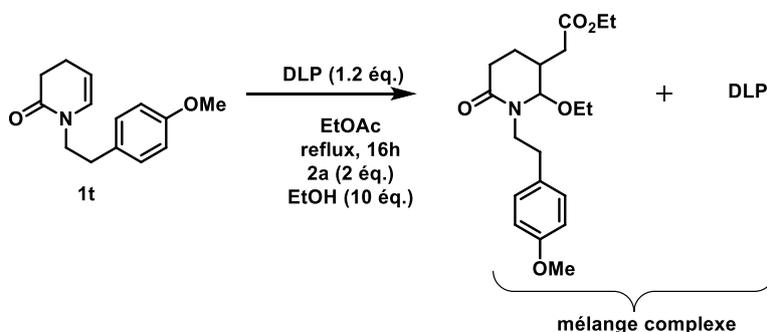


Schéma 85.

Par ailleurs, une séquence en deux étapes peut être réalisée en tirant parti de la réactivité de l'ion iminium intermédiaire qui peut être généré en milieu acide à partir du composé di-fonctionnalisé **3g** permettant la formation d'un dérivé original tricyclique de la morpholine (\pm)-**5k**. La régiosélectivité observée lors de cette réaction est due aux effets mésomères donateurs des groupements méthoxy qui enrichissent en électrons les positions ortho et para, ainsi qu'aux effets stériques.

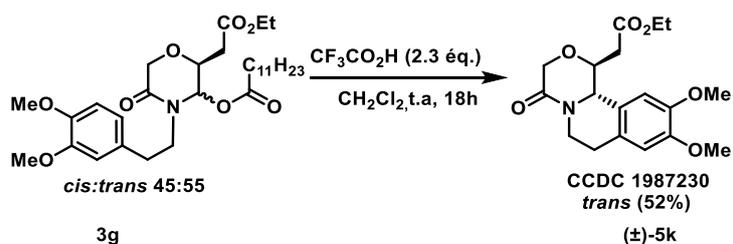


Schéma 86.

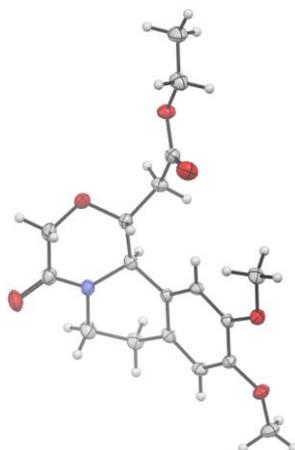


Figure 6. Structure cristallographique de la molécule 5k.

Le composé **5k** a été isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère de stéréochimie *trans* ; La stéréochimie relative a été confirmée sans ambiguïté par cristallographie aux rayons X (Schéma 86 et Figure 6).

7.3. Réduction

La fonction ester en position γ de l'azote dans l'énamide **3i** a été réduite avec de bons rendements en alcool primaire correspondant **6** en présence de LiAlH_4 utilisé en large excès. Cette approche illustre le potentiel de cette stratégie pour donner accès à une large gamme d'hétérocycles azotés décorés de divers groupes fonctionnels (Schéma 87).

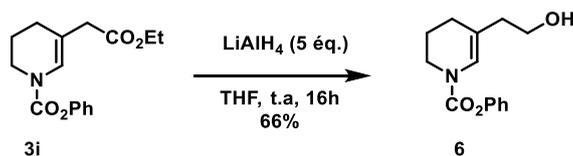


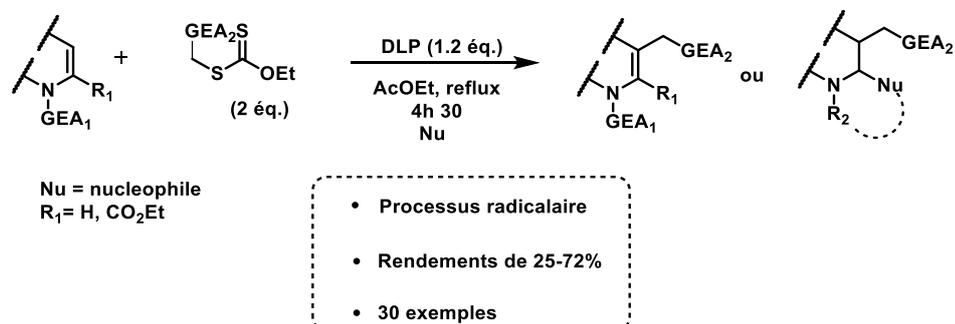
Schéma 87.

8. Conclusion

En résumé, nous avons développé dans ce chapitre, une méthode douce, simple et efficace pour accéder au motif acyle γ -amino- β , γ -insaturé en appliquant la chimie des xanthates aux énamides non aromatiques cycliques et acycliques.

Cette réaction originale est totalement régiosélective car l'alkylation s'effectue en position C-3 des énamides. De plus, cette méthodologie est applicable à une large gamme de substrats avec une bonne tolérance vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels démontrant ainsi les applications potentielles dans la synthèse de blocs de construction polyvalents contenant une fonction aminée.

La grande disponibilité des xanthates est avantageuse pour la portée de la réaction. Nous avons également montré que le processus radicalaire de cette réaction peut être combiné à un processus polaire en présence de nucléophile (alcool, TMS-CN) permettant de piéger l'ion iminium intermédiaire et d'obtenir des composés di-fonctionnalisés 1,2 de manière séquentielle en une seule étape.



Chapitre 2 : Borylation régiosélective de la liaison β -C(sp²)-H d'énamides catalysée par l'iridium

Travaux publiés :

Gillaizeau, I.; Dondasse, I.; Nicolas, C.; Sukach, V. A.; Meudal, H.; Mimoun, L. **Ir-Catalyzed β -C(sp²)-H Borylation of Enamides - Access to 3,3-Dihalogeno-2-Methoxypiperidines.** *Eur. J. Org. chem.* **2022**, DOI [10.1002/ejoc.202101302](https://doi.org/10.1002/ejoc.202101302).

1. Introduction

Les composés organoborés sont une classe de réactifs importants en chimie organique, donnant l'accès à un nombre remarquable de transformations.¹²⁰ Depuis leur apparition en synthèse organique il y a plus de 60 ans,¹²¹ le développement de méthodologies impliquant des réactifs organoborés est en augmentation.¹²² La relative stabilité et la faible toxicité de ces composés les font apparaître comme une alternative intéressante à d'autres réactifs organométalliques plus toxiques et/ou plus sensibles. Les composés organoborés sont très utiles pour la construction de liaisons carbone-carbone¹²³ (i.e. couplage croisé de Suzuki-Miyaura) et carbone-hétéroatome¹²⁴ ainsi qu'en tant qu'acides de Lewis pour la catalyse (i.e. paires de Lewis frustrées FLP)¹²⁵ ou d'agents réducteurs.¹²⁶ Forts de ce constat, de nombreux chimistes se sont attachés à développer des méthodes permettant l'introduction de dérivés du bore au sein de molécules organiques.^{127,128} Parmi les grandes familles des composés organoborés, non substitués par un groupe π -donneur, on compte les acides et les esters boroniques, les acides boriques et amides boroniques, les boranes et les trifluoroborates¹²⁹ (Figure 7).

[120] Xu, L.; Wang, G.; Zhang, S.; Wang, H.; Wang, L.; Liu, L.; Jia, J.; Li, P. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 7123.

[121] Hall, D. G. (2005). *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine* (Wiley-VCH).

[122] (a) Kong, L.; Cui, C. *Synlett*, **2021**, *32*, 1316. (b) Volochnyuk, D. M.; Gorlova, A. O.; Grygorenko, O. O. *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, 15277.

[123] (a) Robbins, D. W.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.*, **2012**, *16*, 4266. (b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9633. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457.

[124] Negishi, E.-I.; Idacavage, M. J. *Org. React.*, **1985**, *33*, 1.

[125] Stephan, D. W. *Chem.* **2020**, *6*, 1520.

[126] Brown, H. C. *Tetrahedron*, **1961**, *12*, 117.

[127] (a) Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science*, **2000**, *287*, 1995. (b) Jiang, Q.; Duan-Mu, D.; Zhong, W.; Chen, H.; Yan, H. *Chem. - Eur. J.*, **2013**, *19*, 1903. (c) Kallane, S. I.; Teltewskoi, M.; Braun, T.; Braun, B. *Organometallics*, **2015**, *34*, 1156.

[128] (a) Takagi, J.; Sato, K.; Hartwig, J. F.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 5649. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457. (c) Xu, L.; Wang, G.; Zhang, S.; Wang, H.; Wang, L.; Liu, L.; Jiao, J.; Li, P. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 7123. (d) Fyfe, J. W. B.; Watson, A. J. B. *Chem.* **2017**, *3*, 31. (e) Saito, Y.; Segawa, Y.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 5193.

[129] Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 393.

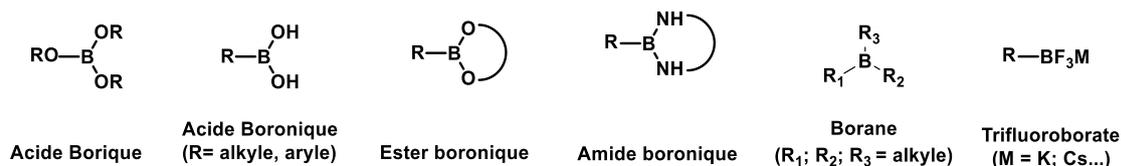


Figure 7. Structures générales des composés organoborés et trifluoroborates courants.

2. Potentiel thérapeutique des composés organoborés

En plus d'être des intermédiaires synthétiques importants, l'utilisation du bore en chimie médicinale connaît un fort développement. En raison de leur acidité de Lewis prononcée, les espèces de bore tri-coordonnées ont tendance à se lier aux substrats basiques de Lewis pour former des complexes "ate" tétracoordonnés, qui ont des propriétés spécifiques telles que la stabilité à différents pH et températures, ce qui est utile dans la conception de nouveaux médicaments.¹³⁰ Par ailleurs, dans le tableau périodique, le bore est situé dans la même période que le carbone et l'azote, deux atomes essentiels qui sont l'épine dorsale de la vie. Néanmoins, pendant longtemps les chimistes médicaux ont négligé cet élément en partie en raison des risques de toxicité perçus dans son utilisation et de l'absence de méthode de synthèse pour traiter les composés qui en contiennent ; ce qui a été réfuté par la suite puisqu'il a été démontré que le bore n'est pas un élément intrinsèquement toxique.¹³¹ Chimiquement, les composés organoborés sont électrophiles (acide de Lewis fort) en raison de leur orbitale p vide, ils se convertissent ainsi facilement d'un état d'hybridation sp^2 trigonal à un état d'hybridation sp^3 tétraédrique, comme le montre la Figure 8A ci-dessous.¹³² Dans les molécules organiques, le bore est le plus souvent présent sous la forme d'acide boronique $R-B(OH)_2$, dont le pKa est généralement compris entre 7 et 9, ce qui est considérablement plus élevé que celui des acides carboxyliques. Cela signifie qu'à un pH physiologique, l'acide boronique n'est pas chargé et se trouve sous la forme sp^2 planaire trigonale. À des pH supérieurs à son pKa, un groupe hydroxyle de chaîne latérale d'acide aminé (ex. sérine, thréonine) peut se coordonner à l'orbitale p vide, formant une liaison dative, et le bore se trouve alors sous la forme sp^3 tétraédrique. L'utilisation de composés organoborés comme

[130] Marvin Antonio, S.-U. *Curr. Med. Chem.*, **2019**, 26, 5003.

[131] (a) Baker, S. J.; Ding, C. Z.; Akama, Zhang, T. Y.-K.; Hernandez, V.; Xia, Y., *Future Med. Chem.*, **2009**, 1, 1275. (b) La croyance selon laquelle le bore est toxique vient très probablement du fait que l'acide borique $B(OH)_3$ est un ingrédient des poisons anti-fourmis. Cependant, la DL50 de l'acide borique est de 2 660 mg/kg (rat, voie orale), ce qui est similaire à celle du sel de table ordinaire, qui est de 3 000 mg/kg (rat, voie orale).

[132] Coghi, P. S.; Zhu, Y.; Xie, H.; Hosmane, N. S.; Zhang, Y. *Molecules*, **2021**, 26, 3309.

inhibiteurs d'enzymes est principalement basée sur cette conversion possible (Figure 8B). Cette propriété est également valorisée en science des matériaux puisque leur capacité à se lier aux substrats basiques de Lewis est utilisée dans la conception de capteurs pour détecter les anions et les nucléophiles neutres.¹³³ En outre, l'incorporation d'un atome de bore tri-coordonné dans un squelette π -conjugué entraîne des interactions p - π , modulant ainsi les propriétés électroniques et photophysiques de la molécule résultante. En conséquence, une série de matériaux organiques-conjugués contenant du bore ont été développés avec un large éventail d'applications, par exemple dans l'électronique organique, l'optique non linéaire, et la bio-imagerie.¹³⁴ Il est à noter que la plupart des transformations organiques et des aspects de la conception des matériaux sont largement basés sur un centre de bore acide de Lewis. La modification des espèces de bore classiques et l'umpolung des propriétés du bore peuvent créer une nouvelle chimie organoborique.^{122a}

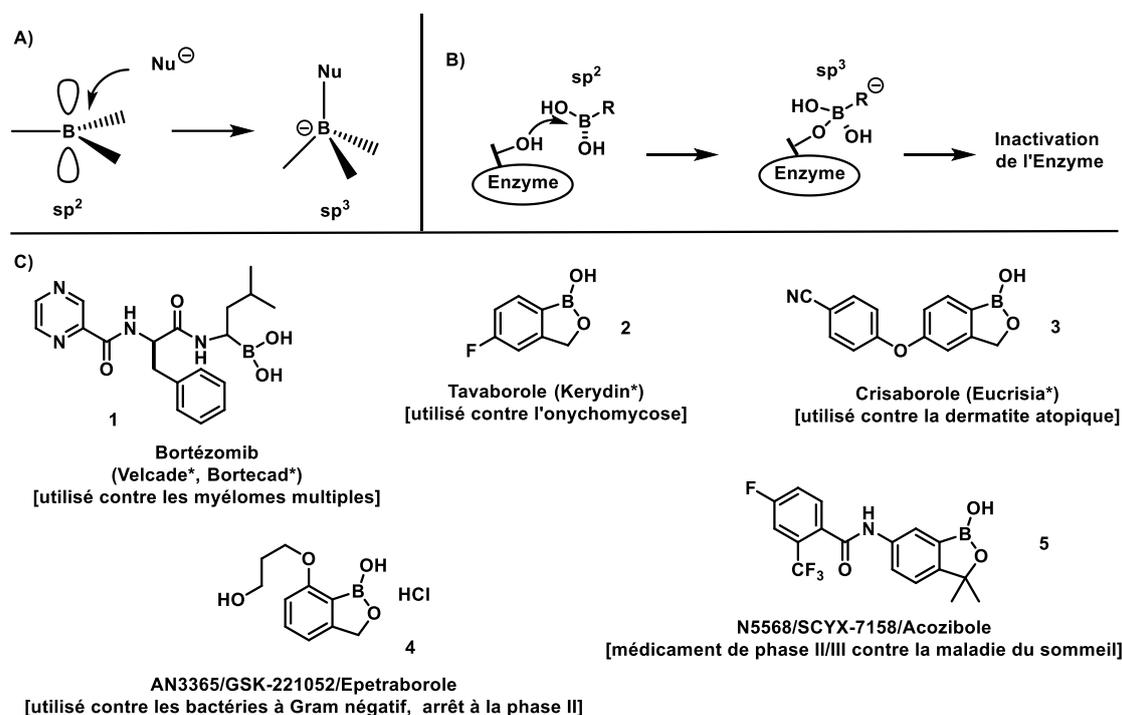


Figure 8. (A) Caractéristiques électroniques du bore et modification de sa configuration ; (B) mécanisme d'action d'un composé à base de bore pour l'inhibition enzymatique ; (C) exemples de composés de bore décrits et de médicaments à base de Benzoxazole commercialisés.

[133] Wade, C. R.; Broomsgrove, A. E. J.; Aldridge, S.; Gabbai, F. P. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 3958.

[134] (a) Hirai, M.; Tanaka, N.; Sakai, M.; Yamaguchi, S. *Chem. Rev.*, **2019**, *119*, 8291. (b) Ji, L.; Griesbeck, S.; Marder, T. B. *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 846. (c) Jäkle, F. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 3985.

Ces dernières années, des exemples de nouveaux composés bioactifs contenant du bore ont été largement rapportés, principalement dans les domaines des anti-infectieux¹³⁵ et des anti-cancéreux.¹³⁶ L'activité anti-cancéreuse des composés contenant de l'acide boronique est généralement liée à leur capacité d'inhiber le protéasome qui est un complexe enzymatique important et très sophistiqué responsable de la dégradation des protéines intracellulaires.^{137,138} Ce système de dégradation sélectif et efficace joue un rôle important dans la régulation des protéines qui contrôlent le cycle cellulaire et l'apoptose, et qui est donc une cible thérapeutique importante pour le traitement du cancer.¹³⁹ Dans ce contexte, le Bortézomib commercialisé sous le nom Velcade est le premier acide boronique dipeptidique approuvé par la FDA en 2003 pour le traitement du myélome multiple. Le Bortézomib et ses analogues ont été décrits en tant qu'inhibiteurs puissants du protéasome 26S. Il a été démontré qu'il affecte la voie ubiquitine (protéine servant au marquage de protéines à éliminer)-protéasome en se liant de manière réversible au résidu thréonine *N*-terminal de la sous-unité β (surexprimée dans les cellules cancéreuses) qui se trouve dans le noyau 20S du protéasome 26S (Schéma 88).

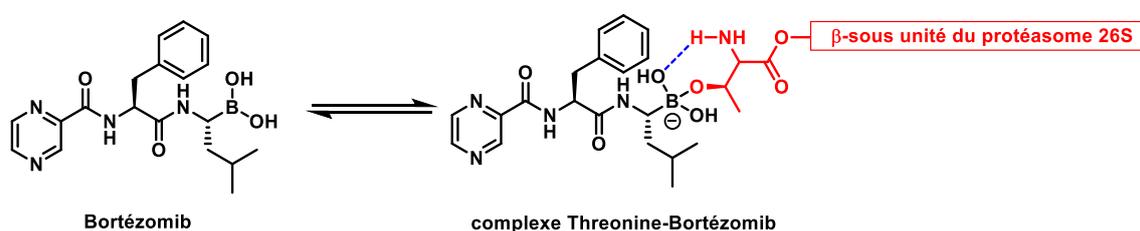


Schéma 88.

Grâce à leur capacité à former un adduit tétraédrique avec la sérine présent dans le site actif des enzymes, les composés contenant de l'acide boronique ont été largement utilisés dans la conception d'inhibiteurs de l'état de transition des lactamases.^{140,141} Contrairement aux inhibiteurs de β -lactamases à base de lactame tels que par exemple, le clavulanate, le sulbactam et le tazobactam, qui sont principalement efficaces contre les β -lactamases de

[135] Smoum, R.; Rubinstein, A.; Dembitsky, V.M.; Srebnik, M. *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 4156.

[136] Fernandes, G. F. S.; Denny, W. A.; Dos Santos, J. L., *Eur J Med Chem.*, **2019**, *179*, 791.

[137] Konstantinova, I. M.; Tsimokha, A. S.; Mittenberg, A. G., *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, **2008**, *267*, 59.

[138] Tanaka, K. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B, Phys. Biol. Sci.*, **2009**, *85*, 12.

[139] Adams, J. *Cancer Treat. Rev.*, **2003**, *29 Suppl 1*, 3.

[140] Zhou, J.; Stapleton, P.; Haider, S.; Healy, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2921.

[141] Rojas, L. J.; Taracila, M. A.; Papp-Wallace, K. M.; Bethel, C. R.; Caselli, E.; Romagnoli, C.; Winkler, M. L.; Spellberg, B.; Prati, F.; Bonomo, R. A. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2016**, *60*, 1751.

classe A, il a été démontré que les composés contenant de l'acide boronique inhibent fortement d'autres classes de β -lactamases, telles que les métallo-carbapénémases de classe B cliniquement pertinentes, les enzymes de classe C et les carbapénémases de type OXA (classe D).¹⁴²

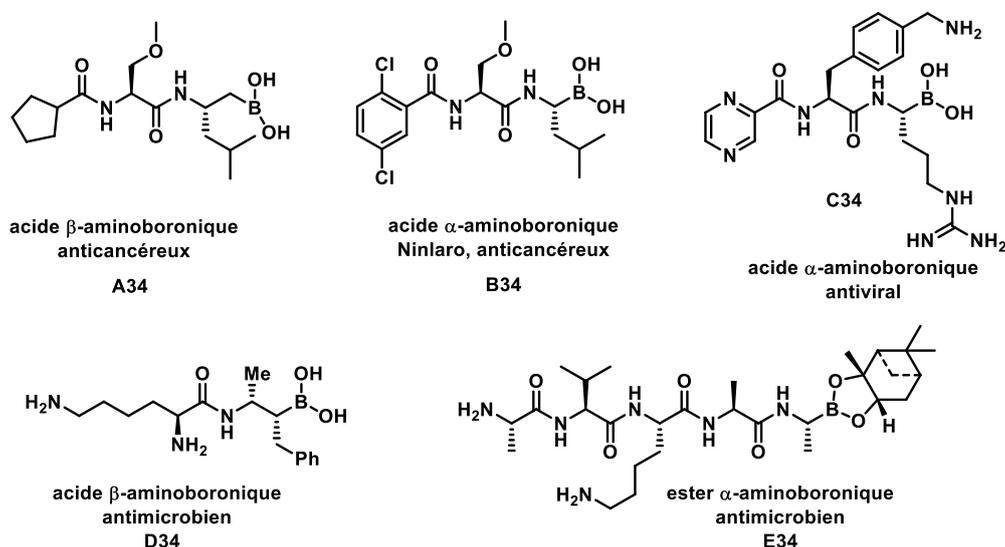


Figure 9.

D'autres dérivés d'acide α -amino- ou β -aminoboroniques sont répertoriés en tant qu'agent antitumoral,¹⁴³ c'est le cas par exemple du composé **A34** et du Ninlaro **B34** qui sont utilisés dans le traitement de myélomes multiples (Figure 9); ces composés présentent également des activités antivirales.¹⁴⁴ On peut ainsi citer comme exemple le peptide **C34** qui possède une activité contre le virus de la dengue. Enfin, certains esters aminoboroniques ont des activités antimicrobiennes¹⁴⁵ comme c'est le cas pour la molécule **E34** qui est un antituberculeux. Si l'on examine leurs structures chimiques, les médicaments les plus pertinents contenant du bore, y compris, le bortézomib et le vaborbactam sont caractérisés par la présence d'un fragment acide aminoboronique. Ces fragments imitent les acides aminés

[142] Hamrick, J. C.; Docquier, J. D.; Uehara, T.; Myers, C. L.; Six, D. A.; Chatwin, C. L.; John, K. J.; Vernacchio, S. F.; Cusick, S. M.; Trout, R. E. L.; et al. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2020**, 64.

[143] Scarbaci, K.; Troiano, V.; Ettari, R.; Pinto, A.; Micale, N.; Di Giovanni, C.; Cerchia, C.; Schirmeister, T.; Novellino, E.; Lavecchia, A.; Zappal, M.; Grasso, S. *ChemMedChem*, **2014**, 9, 1801.

[144] Nitsche, C.; Zhang, L.; Weigel, L. F.; Schilz, J.; Graf, D.; Bartenschlager, R.; Hilgenfeld, R.; Klein, C. D., *J. Med. Chem.*, **2017**, 60, 511.

[145] Frasinuk, M. S.; Kwiatkowski, S.; Wagner, J. M.; Evans, T. J.; Reed, R. W.; Korotkov, K. V.; Watt, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 3546.

naturels et peuvent agir comme bioisostères, acquérant ainsi un énorme potentiel en tant que motif privilégié dans la chimie peptidomimétique.

Au regard de l'importance des composés organoborés tant comme intermédiaires clés en synthèse organique qu'en chimie médicinale, nous avons envisagé l'introduction de ce motif sur les énamides afin d'accéder à des composés β -aminoboronates¹⁴⁶ susceptibles d'être post-fonctionnalisés et de donner accès à une large diversité moléculaire. Ce travail est détaillé au paragraphe suivant avec en introduction un état de l'art sur la réaction de borylation de liaison C(sp²)-H d'oléfin riches en électrons.

3. Rappel bibliographique sur les méthodes de préparation des dérivés d'acides β -aminoboroniques

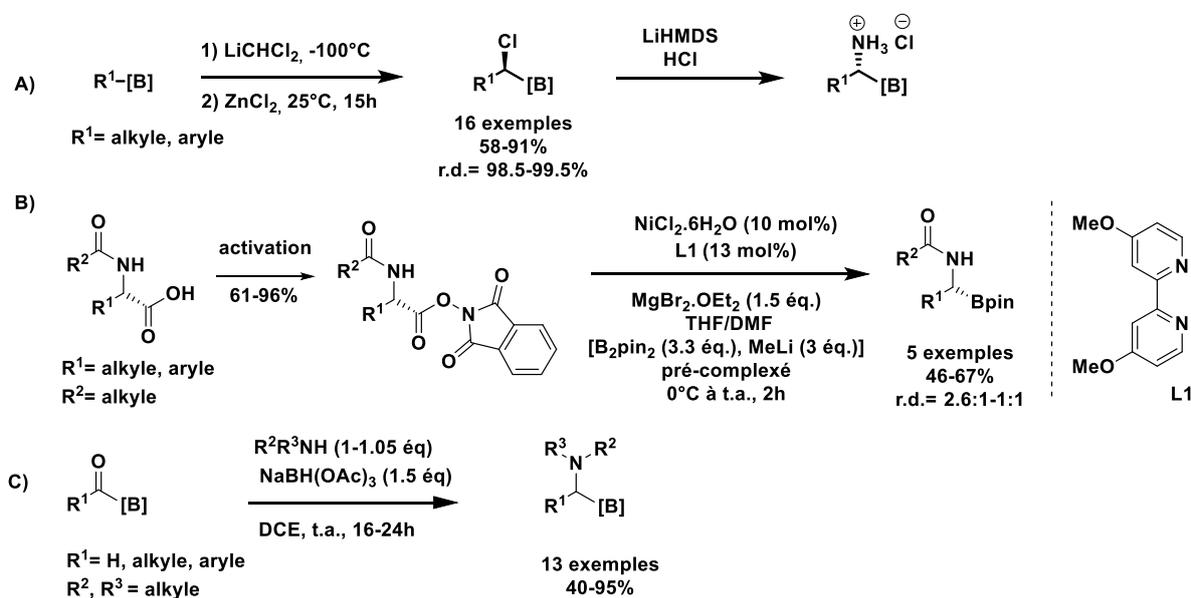


Schéma 89.

Les dérivés de l'acide β -aminoboronique se distinguent de leurs homologues α par la présence d'un atome de carbone supplémentaire entre les fragments amino- et boronique. Cela nécessite donc souvent des approches synthétiques différentes, mais surtout, quelquefois, cela implique la présence d'un centre stéréogénique supplémentaire. Néanmoins, certaines des méthodes déjà décrites pour la synthèse des dérivés α -aminoboroniques s'appliquent parfois, également à la synthèse des dérivés d'acides β -aminoboroniques, comme l'homologation de Matteson (Schéma 89, A),¹⁴⁷ la borylation

[146] Šterman, A.; Sosič, I.; Gobec, S.; Časar, Z. *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6, 2991.

[147] (a) Matteson, D.S. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1535. (b) Matteson, D.S. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 1859. (c) Matteson, D. S. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 10555. (d) Matteson, D. S. *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 10009.

décarboxylative (Schéma 89, B)¹⁴⁸ ou l'amination réductrice,¹⁴⁹ également décrite pour la première fois par Yudin (Schéma 89, C).¹⁵⁰

Si cette dernière méthode doit être appliquée aux dérivés d'acide β -aminoboronique, une cétone β -borylée est nécessaire comme réactif. Yudin *et al.* ont décrit sa synthèse par une oxydation régiosélective de Wacker des boronates d'alcényle protégés par le MIDA en 2018 (Schéma 90).¹⁵¹

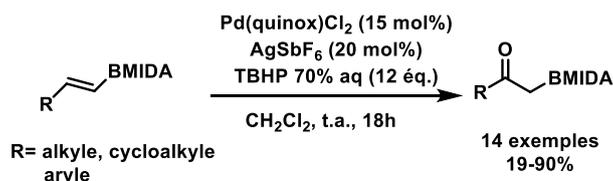


Schéma 90.

Pour acquérir des dérivés de l'acide β -aminoboronique, Yudin a également utilisé la cyanation réductrice catalysée par le cuivre.¹⁵² De même, Miura *et al.* ont rapporté un protocole d'aminoboration avant même l'hydroamination (Schéma 91).¹⁵³

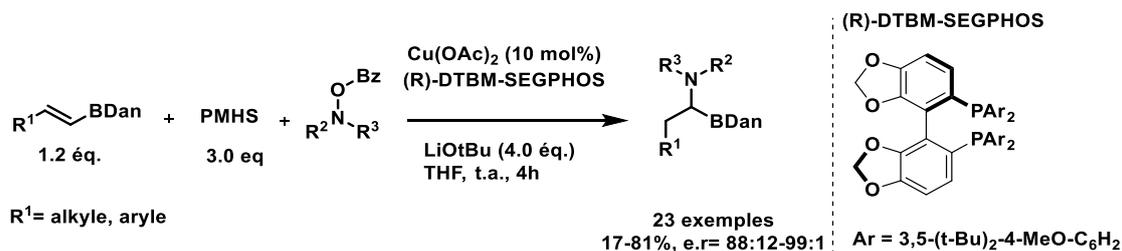


Schéma 91.

Il a également procédé par amination électrophile umpolung en présence d'hydroxylamines O-protégées, et obtenu des amines tertiaires (Schéma 92).¹⁵⁴ L'aminoboration régiosélective et stéréospécifique catalysée par le cuivre de styrènes avec du bis(pinacolato)dibore et de l'O-benzoyl- *N,N*-dialkylhydroxylamines délivre des β -

[148] Li, C.; Wang, J.; Barton, L.M.; Yu, S.; Tian, M.; Peters, D. S.; Kumar, M.; Yu, A. W.; Jonson, K. A.; Chatterjee, A. K.; Yan, M.; Baran, P.S. *Science*, **2017**, *356*, 7355.

[149] Shiro, T.; Schuhmacher, A.; Jackl, M. K.; Bode, J.W. *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 5191.

[150] Diaz, D. B.; Scully, C. C. G.; Liew, S. K.; Adachi, S.; Trinchera, P.; Denis, J. D. St.; Yudin, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 12659.

[151] Corless, V. B.; Holownia, A.; Foy, H.; Mendoza-Sanchez, R.; Adachi, S.; Dudding, T.; Yudin, A. K. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 5300.

[152] Tan, J.; Cognetta III, A. B.; Diaz, D. B.; Lum, K. M.; Adachi, S.; Kundu, S.; Cravatt, B. F.; Yudin, A. K. *Nat. Commun.*, **2017**, *8*, 1760.

[153] Nishikawa, D.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 15620.

[154] Matsuda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 4934.

aminoalkylboranes avec de bons rendements. La catalyse au cuivre permet l'introduction simultanée de fractions d'amine et de bore dans les doubles liaisons C=C de manière *syn*.

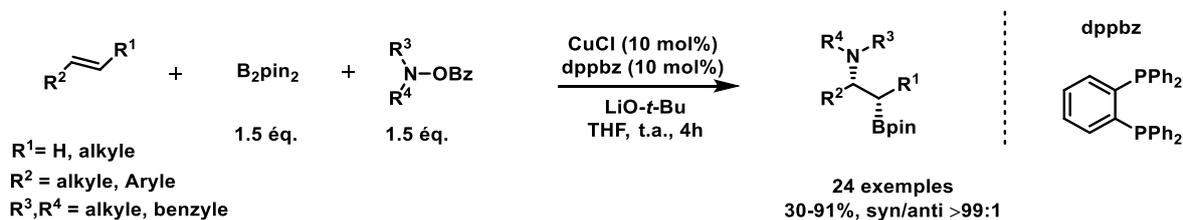


Schéma 92.

Cette méthode a permis d'introduire élégamment les deux fragments en une seule étape, avec une excellente diastéréosélectivité : rapports *syn:anti* >99:1 en partant de substrats (*E*), et l'inverse en partant d'un styrène (*Z*). Lors de l'utilisation d'un ligand chiral DuPhos, l'e.e. dans le diastéréoisomère *syn* était de 80% à 86% (Schéma 93).

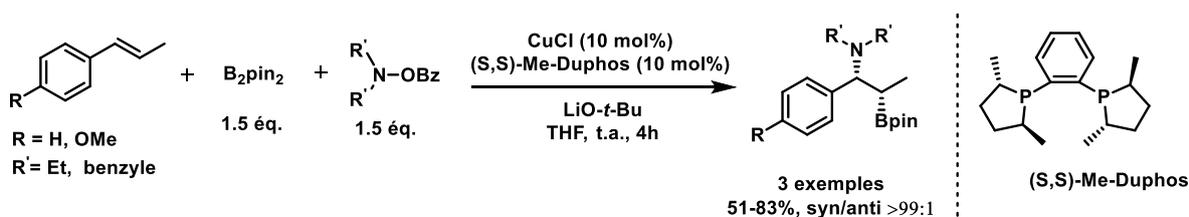


Schéma 93.

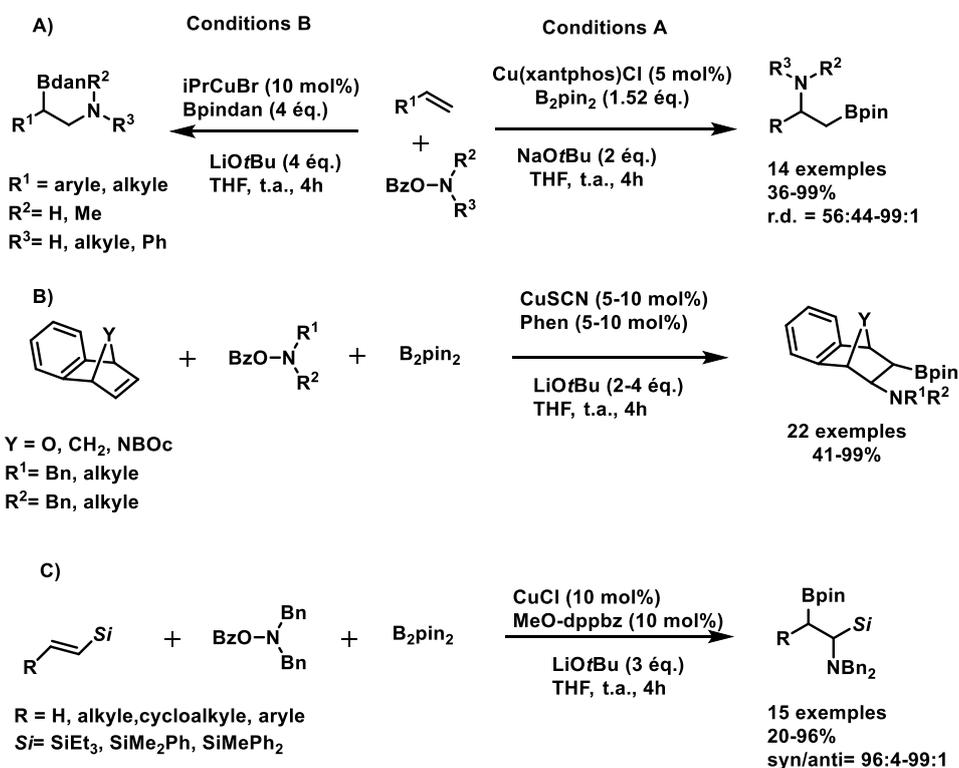


Schéma 94.

Cependant, R' est restreint aux substituants alkyle ou H, ce qui limite légèrement le champ d'application. Un système catalytique similaire a ensuite été utilisé par le même groupe pour l'aminoboration d'alcènes terminaux (Schéma 94, A),¹⁵⁵ d'alcènes bicycliques (Schéma 94, B),¹⁵⁶ de vinylsilanes (Schéma 94, C)¹⁵⁷ et de méthylèncyclopropanes (Schéma 95, A),¹⁵⁸ tandis que Shi l'a appliqué aux alkylidènes cyclopropanes (Schéma 95, B).¹⁵⁹

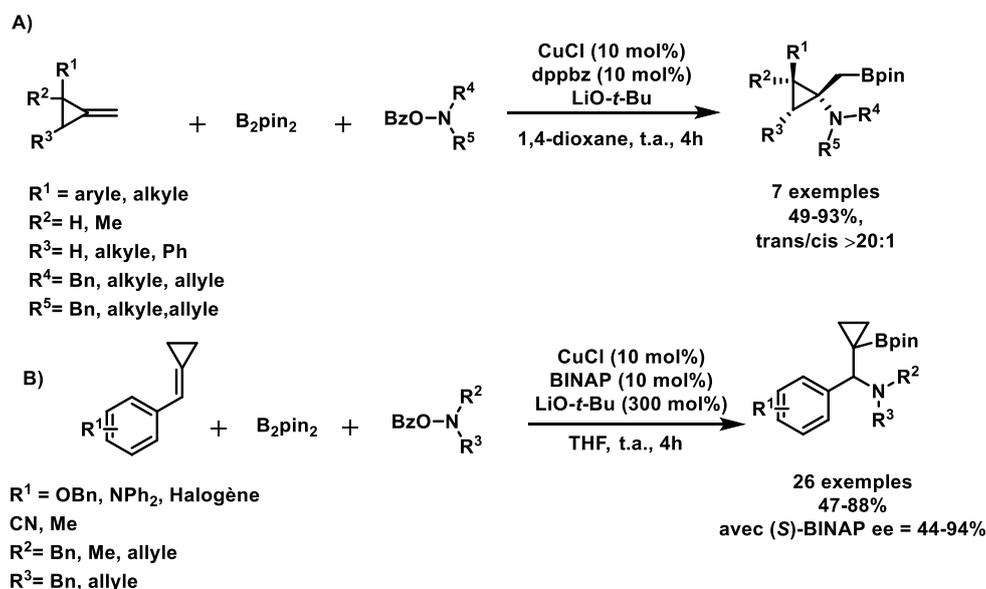


Schéma 95.

Un système similaire a également été utilisé pour l'aminoboration diastéréosélective de cyclopropènes par le groupe Tortosa (Schéma 96).¹⁶⁰

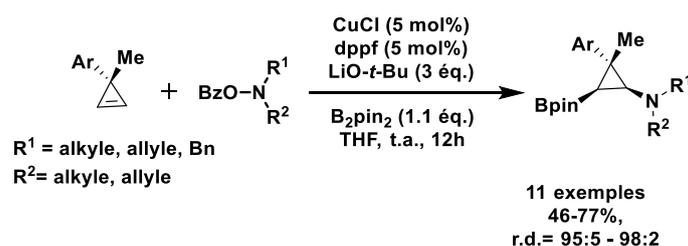


Schéma 96.

[155] (a) Sakae, R.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 6460. (b) Kato, K.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 10418. (c) Kato, K.; Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 5775.

[156] Sakae, R.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 613.

[157] Kato, K.; Hirano, K.; Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 14400.

[158] Sakae, R.; Matsuda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1228.

[159] Jiang, H.-C.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 5273.

[160] Parra, A.; Amenós, L.; Guisán-Ceinos, M.; López, A.; García Ruano, J.L.; Tortosa, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 15833.

En 2018, Engle a divulgué une méthode d'aminoboration différente pour obtenir des dérivés substitués de l'acide β -aminoboronique.¹⁶¹ Il a procédé par l'intermédiaire d'un palladacycle à 5 ou 6 chaînons à partir d'amides dérivés d'acide 3-buténoïque ou 4-penténoïque, en utilisant des nucléophiles tels que le phthalimide. Une stéréosélectivité modérée a été obtenue avec des rendements de 35 à 95% (Schéma 97).

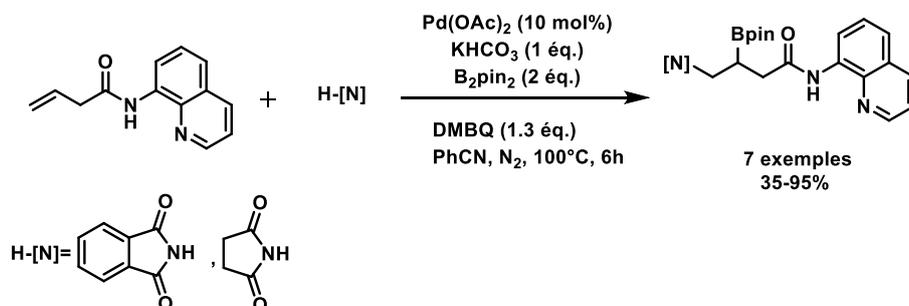


Schéma 97.

Une autre approche développée par Cho¹⁶² consiste à ajouter des 1,1-diborylalcane à des *N-tert*-butanesulfinylimines, où l'auxiliaire chiral contrôle la configuration au niveau du nouveau centre stéréogénique. En présence de catalyseur achiral au cuivre, une série d'esters β -aminoboroniques ont été synthétisés avec d'excellentes diastéréosélectivités. Cependant, le champ d'application est limité puisque le substituant R^2 doit être aromatique, et que R^1 est un hydrogène ou un groupe alkyle (Schéma 98).

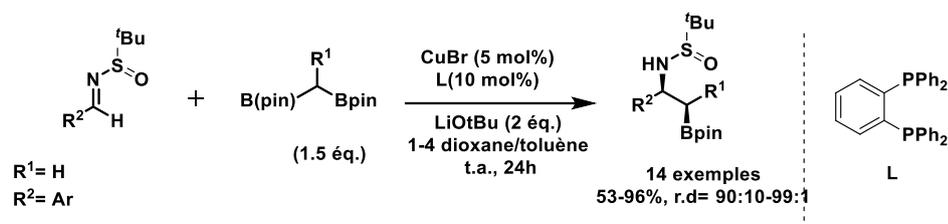


Schéma 98.

Par la suite, le même groupe a fait progresser cette procédure en utilisant un catalyseur chiral au cuivre, fournissant des rendements de 42% à 98%, avec d'excellentes sélectivités diastéréomériques et énantiomériques (e.d 80–95% ; e.e. 93–99%) tout en élargissant considérablement le champ d'application du substituant R^1 (Schéma 99).¹⁶³

[161] Liu, Z.; Ni, H.-Q.; Zeng, T.; Engle, K. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 3223.

[162] Park, J.; Lee, Y.; Kim, J.; Cho, S. H. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1210.

[163] Kim, J.; Ko, K.; Cho, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 11584.

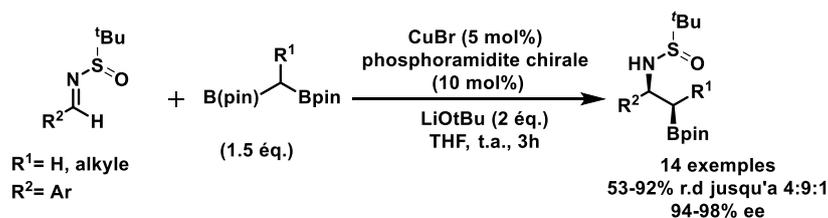


Schéma 99.

Une approche différente a été utilisée par Li et Hall, qui sont partis du même substrat et ont également utilisé des 1,1-diborylalcane qui ont été lithiés et soumis à une 1,2-addition sur une imine portant un auxiliaire chiral.¹⁶⁴ Cette approche diffère de la première par la nécessité d'une autre étape de réaction, où le second groupement Bpin est éliminé en utilisant RbF (Schéma 100). La stéréochimie de cette étape est dirigée par les substituants présents sur les centres stéréogéniques.

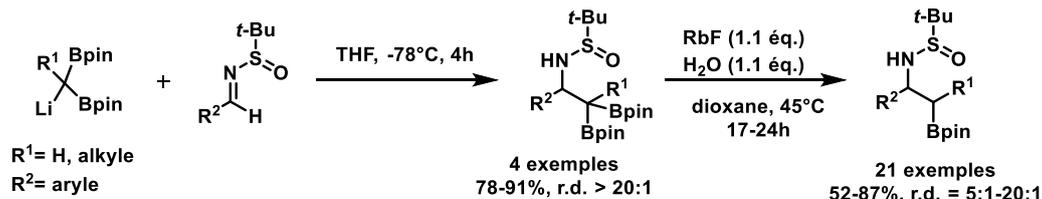


Schéma 100.

Bien que nécessitant une étape supplémentaire, cette méthode a une portée plus large: les substituants alkyles au niveau de R² sont autorisés ainsi que différentes chaînes latérales sur R¹. Les rendements typiques en deux étapes sont de 40 à 80%, avec un e.d. dans la plupart des cas supérieur à 95%.

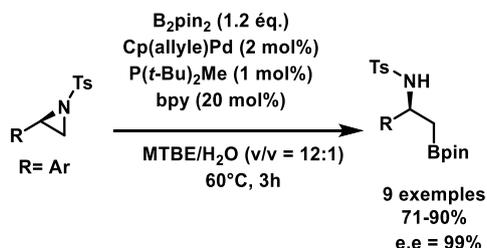


Schéma 101.

[164] Li, X.; Hall, D.G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 10304.

Une méthode intéressante partant d'une aziridine qui a été borylée par B₂pin₂ sous catalyse au palladium a été rapportée par Minakata et *al.* en 2016.¹⁶⁵ La transformation est stéréospécifique, c'est-à-dire que l'ouverture du cycle s'effectue en une étape, par S_N2, sans perte d'information stéréochimique à partir de l'aziridine optiquement pure (Schéma 101). Autrement, à partir d'aziridines racémiques, la procédure a fourni le produit attendu avec des rendements de 71 à 90%. Bien que les limites du champ d'application ici soient similaires à celles de la première procédure de Cho décrite ci-dessus, cette méthode est remarquable pour le choix du substrat et la régiosélectivité inhabituelle lors de l'ouverture du cycle de l'aziridine.

Si le dérivé d'acide boronique doit être positionné sur la chaîne latérale d'un acide aminé classique, la procédure développée par Lin est opportune.¹⁶⁶ Dans cette approche, un ester méthylique d'acide aminé α, β-insaturé est hydroborylé par un catalyseur chiral au cuivre, donnant un mélange 1:1 de diastéréoisomères *syn* et *anti* (Schéma 102).

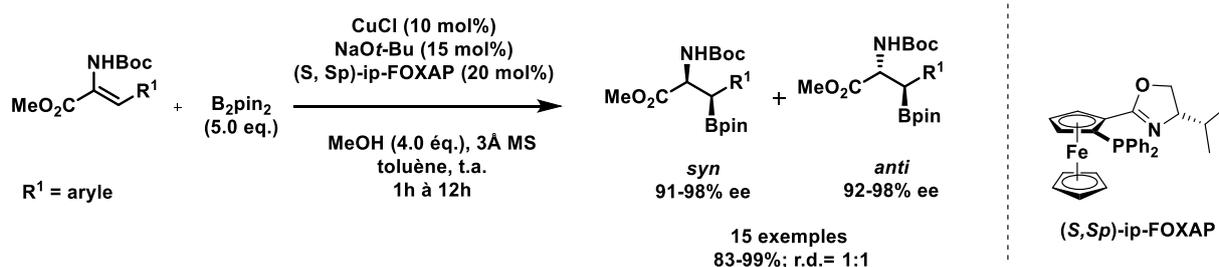


Schéma 102.

Par contre, l'énantiosélectivité dans chacun des deux diastéréoisomères est excellente (soit e.e. > 90%) et les rendements compris entre 83 et 99%. Le substituant R¹ est cependant restreint aux cycles aromatiques, ce qui signifie que la méthode est limitée aux dérivés de la phénylalanine. Cependant, les auteurs ont également réalisé une hydroboration d'un substrat avec un substituant alkyle en utilisant un ligand chiral différent. Plus tard, le groupe de Li a développé une approche avec une meilleure diastéréosélectivité (r.d. jusqu'à 16:1 en faveur du produit *syn*) sur des substrats similaires, en utilisant également un catalyseur chiral au cuivre, et AgNTf₂ comme additif.¹⁶⁷

[165] Takeda, Y.; Kuroda, A.; Sameera, W. M. C.; Morokuma, K.; Minakata, S. *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 6141.

[166] He, Z.-T.; Zhao, Y.-S.; Tian, P.; Wang, C.-C.; Dong, H.-Q.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1426.

[167] Xie, J.-B.; Lin, S.; Qiao, S.; Li, G. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 3926.

Par la suite, une méthode plus générale permettant la construction *de novo* des dérivés de l'acide β -aminoboronique a été développée par Yudin et al.¹⁶⁸ La réaction à quatre composants d'Ugi a été utilisée en présence d'un α -boryl aldéhyde protégé par un groupement MIDA, d'un isonitrile, d'un acide carboxylique et d'une amine. L'élégance de cette réaction s'appuie sur la possibilité de choisir chacun des blocs de construction pour la synthèse, offrant ainsi un large éventail de possibilités. Cela a permis la synthèse à façon de peptidomimétiques portant un dérivé de l'acide boronique comme chaîne latérale; Les rendements variant de 35% à 81%, le seul inconvénient étant la non-stéréosélectivité des réactions (Schéma 103).

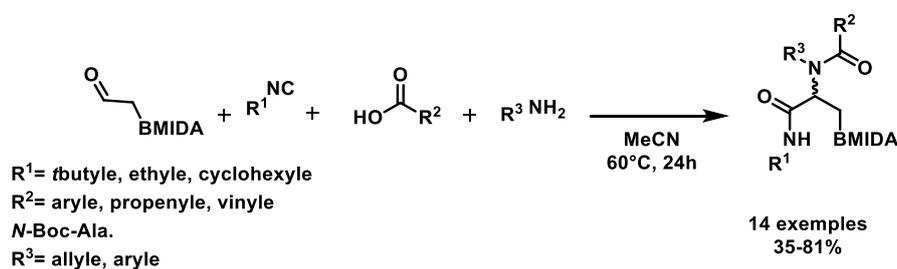


Schéma 103.

Enfin, la méthodologie de Yudin pour la synthèse des composés borylés hétérocycliques s'applique également à l'acide β -aminoboronique après cyclisation en un cycle à six chaînons (Schéma 104).¹⁶⁹

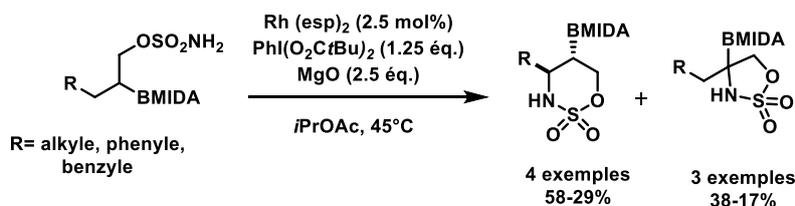


Schéma 104.

Un autre exemple de dérivé cyclique de l'acide β -aminoboronique est la synthèse à partir d'indole et une catalyse au cuivre en présence d'un ligand P,P chiral. La méthode rapportée par Ito en 2015 nécessite des indoles substitués en C-2 pour que la borylation puisse se produire en position C-3 (Schéma 105).¹⁷⁰ Cette méthode a été suivie par des procédures

[168] Kaldas, S. J.; Rogova, T.; Nenajdenko, V. G.; Yudin, A. K. *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 7296.

[169] Denis, J. D. St.; Lee, C. F.; Yudin, A. K. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 5764.

[170] Kubota, K.; Hayama, K.; Iwamoto, H.; Ito, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 8809.

analogues de déaromatisation/borylation en position 3 de pyridines¹⁷¹ et de quinolines¹⁷² pour obtenir des esters d'acide β -aminoboronique.

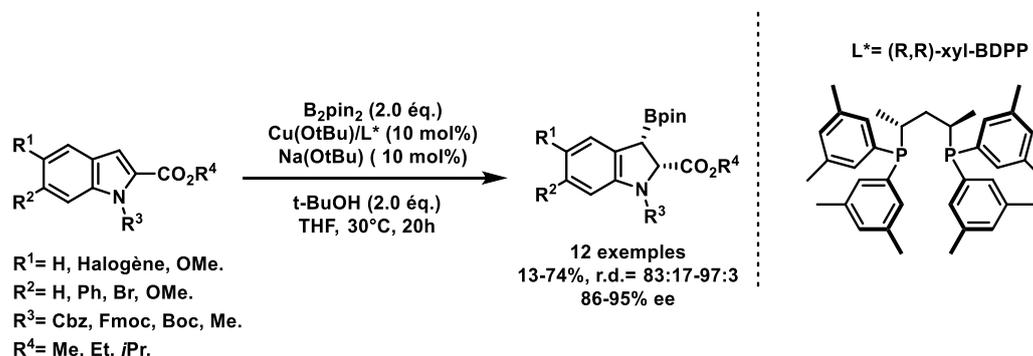


Schéma 105. Synthèse de β -esters d'acide -aminoboronique à partir d'indoles 2-substitués.

4. Réaction de borylation de liaison $C(sp^2)-H$ d'oléfines riches en électrons

Alors que les méthodes traditionnelles pour la synthèse de composés organoborés sont principalement basées sur la réaction de trialkylborates $B(OR)_3$ avec des composés organolithium ou organomagnésium,¹⁷³ le couplage croisé pallado-catalysé d'oléfines halogénées avec B_2pin_2 ¹⁷⁴ ou $HBpin$ ¹⁷⁵ est une variante relativement douce et tolérante vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels. La borylation de liaison $C-H$ d'arènes, catalysée par les métaux de transition avec $HBpin$ ou B_2pin_2 , étudiée de manière intensive par Hartwig,¹⁷⁶ Marder,¹⁷⁷ et Smith,¹⁷⁸ est un procédé très intéressant, direct, économique et respectueux de l'environnement pour synthétiser des esters organoboroniques en s'affranchissant de

[171] Kubota, K.; Watanabe, Y.; Hayama, K.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 4338.

[172] Kubota, K.; Watanabe, Y.; Ito, H. *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 2379.

[173] Nesmeyanov, A. N.; Sokolik, R. A. *Methods of Elemento-Organic Chemistry*, Vol. 1, North-Holland, Amsterdam, 1967. (b) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*, Academic Press, London, 1988.

[174] (a) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7508. (b) Ishiyama, T.; Itoh, Y.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3447. (c) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *611*, 392. (d) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Rec.*, **2004**, *3*, 271.

[175] (a) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6458. (b) Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 164. (c) Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis*, **2000**, 778. (d) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5877.

[176] (a) Chen, H. Y.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 3597. (b) Chen, H. Y.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 3391. (c) Chen, H. Y.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science*, **2000**, 287, 1995. (d) Kondo, Y.; Carcfa-Cuadrado, D.; Hartwig, J. F.; Boen, N. K.; Wanger, N. L.; Hillmyer, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1164.

[177] (a) Shimada, S.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B. *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, 2226. (b) Shimada, S.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2168.

[178] (a) Iverson, C. N.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7696. (b) Cho, J.-Y.; Iverson, C. N.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 12868. (c) Tse, M. K.; Cho, J.-Y.; Smith III, M. R. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2831. (d) Cho, J.-Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka, R. E.; Smith III, M. R. *Science*, **2002**, *295*, 305.

l'utilisation de produits de départ halogénés. Il est à noter que la borylation de liaisons C–H d'alcènes non activées a également donné lieu à de nombreux travaux.¹⁷⁹ Ainsi au regard de ces études, parmi la diversité des méthodes disponibles pour la préparation de composés contenant du bore, la borylation vinylique sélective d'alcènes riches en électrons non aromatiques offre une voie unique pour la synthèse d' α/β -oxo- ou aminoboronates.¹⁸⁰ En préambule, il convient de citer les travaux de Miyaura et Ishimaya sur la borylation régiosélective catalysée par l'iridium en position C-2 d'éthers d'énol cycliques (Schéma 106).¹⁸¹ Ces auteurs ont montré que cette méthodologie de C–H borylation vinylique pouvait s'étendre aux 1,4-dioxènes, aux 2,3-dihydrofuranes, aux 3,4-dihydro-2H-pyranes et à leurs analogues γ -substitués.

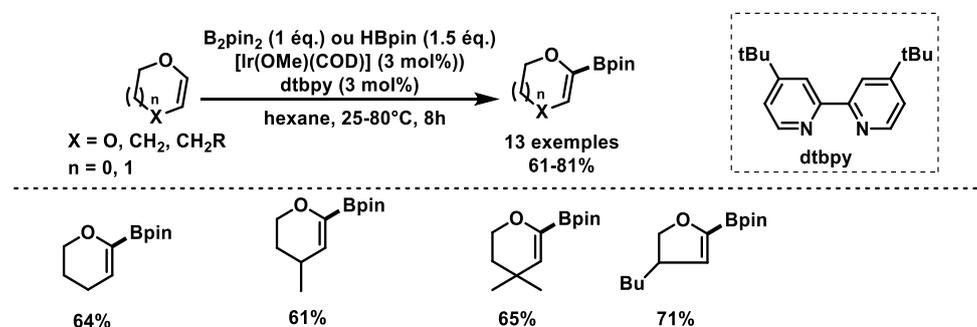


Schéma 106. C-H borylation catalysée à l'iridium d'éther d'énol cyclique.

Sur le plan du mécanisme, les auteurs ont proposé le cycle catalytique ci-dessous (Schéma 107). Ce cycle commence avec la formation *in situ* du complexe trisboryl Ir (III) **B35** qui est l'espèce active dans le cycle catalytique tel que démontré par Hartwig¹⁸² et Sakaki.¹⁸³ **A35** est formé *via* une addition oxydante de B_2pin_2 sur le complexe $[\text{Ir}(\text{Bpin})\text{dtbpy}]$ généré par réaction d'addition oxydante entre B_2pin_2 et $[\text{Ir}(\text{OMe})\text{dtbpy}]$. Ensuite, une réaction d'élimination réductrice permet de générer le complexe **B35**. L'addition oxydante entre **B35** et le dihydropyrane conduit à la formation de l'espèce heptacoordinée Ir(V) **C35**. Cette dernière par élimination réductrice libère le composé final **D35** et le complexe **E35**. Enfin, une addition oxydante entre B_2pin_2 et **E35** suivie d'une élimination réductrice de HBpin permet de régénérer le complexe Ir (III) **B35**. Alternativement, une addition oxydante entre HBpin et **E35**

[179] Neeve, E. C.; Geier, S. J.; Mkhaliid, I. A. I.; Westcott, S. A.; Marder, T. B. *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 9091.

[180] Georgious, I.; Ilyashenko, G.; Whiting, A. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 756.

[181] Kikuchi, T.; Takagi, J.; Isou, H.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Asian J.*, **2008**, 3, 2082.

[182] Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N.R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 390.

[183] Tamura, H.; Yamazaki, H.; Sato, H.; Sakaki, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 16114.

suivie d'une élimination réductrice de dihydrogène comme proposée par Hartwig donne **B35**.¹⁸²

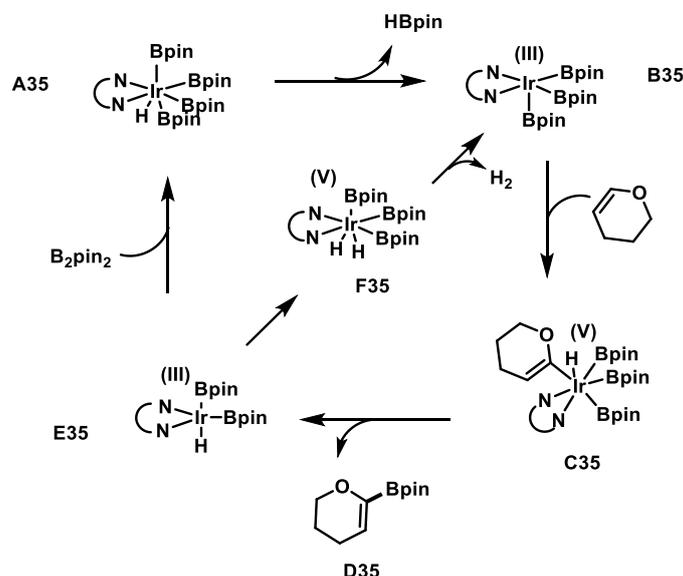


Schéma 107. Mécanisme de la C-H borylation catalysée à l'Iridium d'éther d'énol cyclique.

Tortosa et Parra ont décrit une borylation énantiosélective efficace catalysée par le cuivre de β -amidoacrylates de stéréochimie (Z) conduisant à des α -aminoboronates enantiomériquement enrichis avec une excellente régiosélectivité.¹⁸⁴ La chélation du substrat et l'effet inductif ont conduit à la formation d'une liaison C–B au niveau du carbone sp^2 qui est proche du groupe directeur avec un bon rapport énantiomérique en raison d'un modèle rigide (Schéma 108).

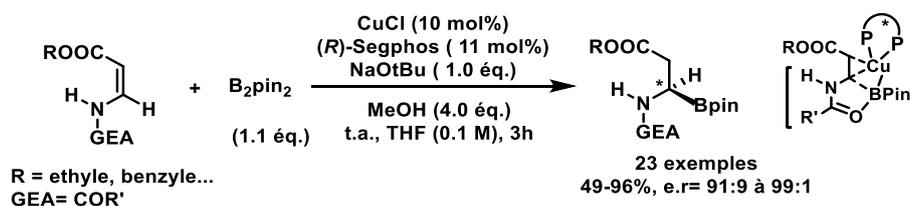


Schéma 108.

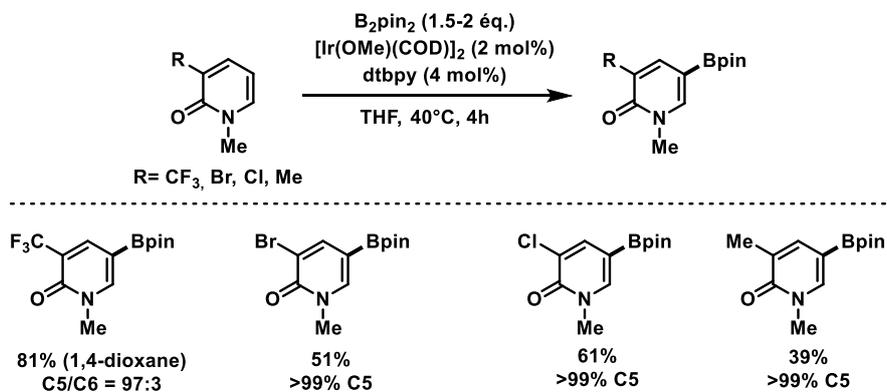
La C–H borylation sélective des dérivés de la 2-pyridone est restée sous-développée jusqu'à ce que les travaux de Hirano et Miura soient publiés.¹⁸⁵ Par un choix judicieux de catalyseur et de solvant, les 2-pyridones substituées en C-3, C-4 et C-6 par divers groupements

[184] Lopez, A.; Clark, T. B.; Parra, A.; Tortosa, M. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 6272.

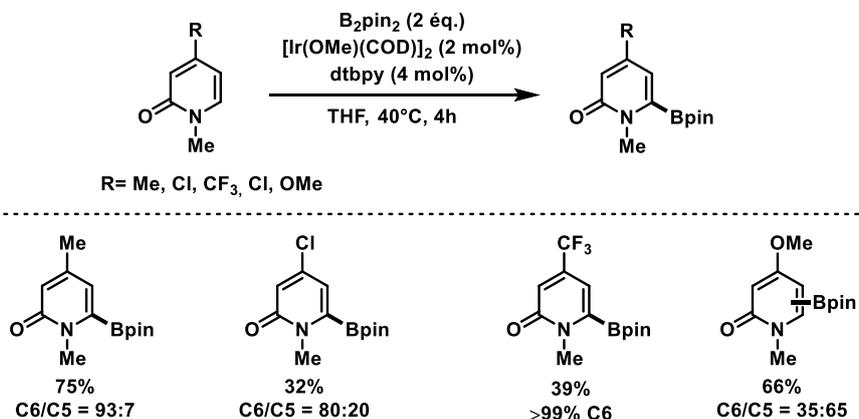
[185] Miura, W.; Hirano, K.; Miura, M., *Synthesis*, **2017**, *49*, 4745.

(i.e. Br, Cl, CF₃, OCH₃, CH₃, CO₂CH₃) ont été borylées en position C-4, C-5 ou C-6 avec une haute régiosélectivité, principalement contrôlée par des facteurs stériques (Schéma 109).

a) C-H Borylation de 2-pyridones C-3-substituées



b) C-H Borylation de 2-pyridones C-4-substituées



c) C-H Borylation de 2-pyridones C-6-substituées

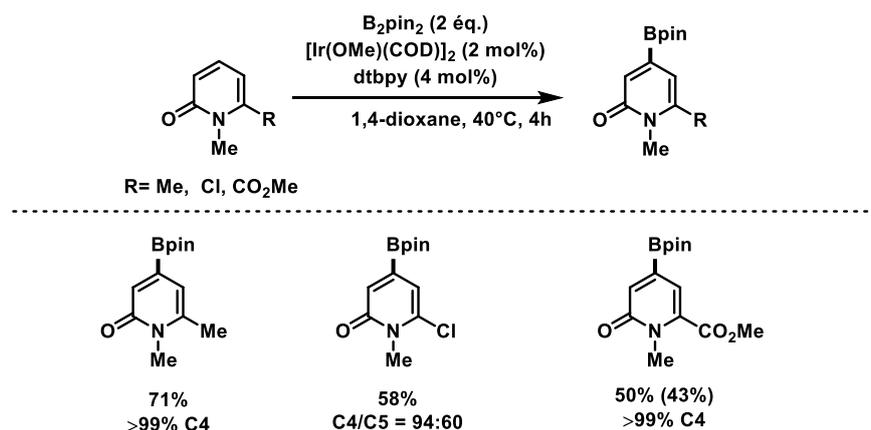


Schéma 109. C-H Borylation sélective catalysée par l'iridium des 2-pyridones.

Par ailleurs, il est important de noter qu'un seul exemple de réaction de borylation sélective d'énamides secondaires non aromatiques a été décrit par Smith et Maleczka

(Schéma 110).¹⁸⁶ Le mécanisme implique une orthodirection par le groupe Boc présent sur l'azote *via* une liaison hydrogène de l'énamide conduisant au produit borylé de configuration (Z).

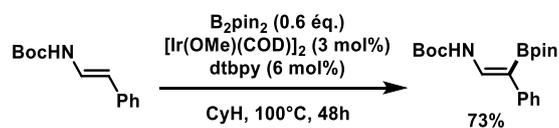


Schéma 110.

5. Objectifs

De nombreuses approches sont décrites pour accéder aux acides β -aminoboroniques et comme présenté dans le paragraphe précédent, la réaction de C–H borylation irido-catalysée d'oléfines riches en électrons fait l'objet d'une attention accrue.¹⁸⁷ Cependant, la borylation régiosélective en position C-3 d'énamides non aromatiques reste à ce jour peu explorée. Conformément aux travaux de notre équipe sur la synthèse et la fonctionnalisation des énamides,^{4,14,17} dans ce chapitre est décrite la borylation vinylique catalysée par l'iridium d'une gamme d'énamides non aromatiques cycliques et acycliques conduisant aux composés correspondants originaux borylés en position C-3, précurseurs de dérivés β -aminoboronates. Ces produits C-3 borylés ont ensuite été valorisés comme intermédiaires de synthèse pour la construction de liaison C–C (couplage de Suzuki-Miyaura) et de liaison C–X (Schéma 111).

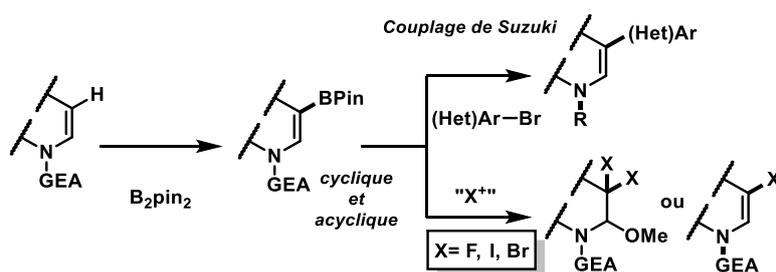


Schéma 111.

[186] Roosen, P. C.; Kallepalli, V. A.; Chattopadhyay, B.; Singleton, D. A.; Maleczka, R. E.; Smith, III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 11350.

[187] Chen, L.; Yang, Y.; Liu, L.; Gao, Q.; Xu, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 12062.

6. Optimisation de la réaction de borylation de liaison C(sp²)–H d'énamides

La C–H borylation vinylique d'énamides tertiaires non aromatiques a tout d'abord été étudiée en présence du B₂pin₂ et de la 1-vinyl-2-pyrrolidone **1a**, commerciale (Schéma 112). Les variations des conditions de réactions concernent la nature du catalyseur, du solvant et de la température (Tableau 10).

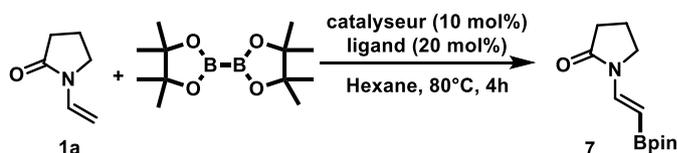


Schéma 112.

En s'appuyant sur les résultats de la littérature (cf. paragraphe 4) et afin d'optimiser les conditions réactionnelles, nous avons d'abord utilisé le complexe [Ir(Cl)(COD)]₂ (COD : 1,5-cyclooctadiène) comme catalyseur, puis nous avons criblé différents ligands dans l'hexane comme solvant à 80 °C pendant 4h (Tableau 10, entrées 1–7). Nous avons constaté que le ligand dtbpy offrait le rendement le plus élevé (Tableau 10, entrée 1). Il convient de noter qu'une régiosélectivité complète a été observée, donnant l'énamide C-3 borylé (**7**) comme unique produit. Aucun régioisomère en C-2 n'a été observé ni aucun produit d'hydroboration. L'insertion réactionnelle du complexe métallique s'est produite sur le site le plus nucléophile de la double liaison. Comme décrit dans la littérature, lorsque le bore dans le complexe métallique n'est pas substitué par un groupe de π-donneurs d'électrons, l'orbitale p vide du bore reste active et peut servir de site électrophile.¹⁸⁸ La borylation C–H des arènes est bien documentée, et moins d'études ont décrit des réactions analogues pour les alcènes. Cependant, nous supposons que la réaction d'insertion s'est produite avec un complexe tris(boryl)Ir (III) généré *in situ* tel que décrit dans la littérature et ci-dessous (voir Schéma 107).¹⁸⁹ Il faut noter qu'en absence de ligand, la réaction n'a pas fourni **7** (Tableau 10, entrée 8). Aucune amélioration évidente du résultat de la réaction n'a également été observée lorsque la température de réaction a été augmentée ce qui peut s'expliquer par une légère dégradation du produit **7** (Tableau 10, entrée 9).

[188] Guo, X.; Yang, T.; Sheong, F.K.; Lin, Z. *ACS Catalysis* **2021**, *11*, 5061.

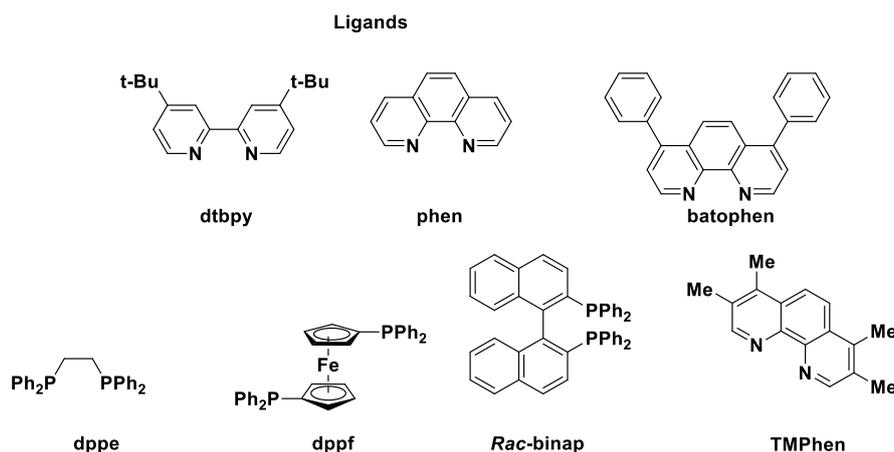
[189] (a) Boller, T. M.; Murphy, J. M.; Hapke, M.; Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14263. (b) Mkhaliid, A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J.F. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 890.

Tableau 10.

| Entrée | Ligand | Solvant | Agent de borylation | Température (°C) | Rendement (%) |
|-------------------|-----------|-------------|---------------------------------|------------------|-------------------------|
| 1 | dtbpy | Hexane | B ₂ pin ₂ | 80 | 75 (70 ^[c]) |
| 2 | phen | Hexane | B ₂ pin ₂ | 80 | 0 |
| 3 | batophen | Hexane | B ₂ pin ₂ | 80 | 0 |
| 4 | TMPPhen | Hexane | B ₂ pin ₂ | 80 | Traces |
| 5 | dppf | Hexane | B ₂ pin ₂ | 80 | 0 |
| 6 | dppe | Hexane | B ₂ pin ₂ | 80 | 0 |
| 7 | Rac-binap | Hexane | B ₂ pin ₂ | 80 | 0 |
| 8 | - | Hexane | B ₂ pin ₂ | 80 | 0 |
| 9 | dtbpy | Hexane | B ₂ pin ₂ | 100 | 60 |
| 10 | dtbpy | Hexane | B ₂ pin ₂ | 50 | Traces |
| 11 | dtbpy | THF | B ₂ pin ₂ | 80 | 0 |
| 12 | dtbpy | 1,4-Dioxane | B ₂ pin ₂ | 80 | 33 |
| 13 | dtbpy | MTBE | B ₂ pin ₂ | 80 | Traces |
| 14 ^[d] | dtbpy | Hexane | B ₂ pin ₂ | 80 | 68 |
| 15 ^[e] | dtbpy | Hexane | B ₂ pin ₂ | 80 | 0 |
| 16 ^[f] | dtbpy | Hexane | B ₂ cat ₂ | 80 | 0 |
| 17 ^[g] | dtbpy | Hexane | HBpin | 80 | 15 |
| 18 ^[h] | dtbpy | Hexane | [B] | 80 | 45 |
| 19 ^[i] | dtbpy | Hexane | B ₂ pin ₂ | 80 | 66 |

[a] Conditions de réaction standard: Enamide **1a** (0,43 mmol), B₂(pin)₂ (1 éq.), [Ir(Cl)(COD)]₂ (10 mol%), ligand (20 mol%), solvant [0,21 M], 80 °C, 4h, sous atmosphère d'argon. [b] Rendement déterminé par analyse RMN ¹H du brut en utilisant le mésitylène comme étalon interne. [c] Rendement isolé. [d] [Ir(OMe)(COD)]₂ utilisé comme catalyseur pendant 24h. [e] Réaction réalisée sous air. [f] B₂(Cat)₂ (1 éq.) utilisé comme source de bore. [g] HBpin (2 éq.) utilisé comme source de bore. [h] HBpin (0,1 éq.) et B₂pin₂ (1 éq.) utilisé comme source de bore. [i] Borylation réalisé à partir d'1g de **1a**.

Les ligands que nous avons utilisés pour l'optimisation de la réaction sont représentés dans le Schéma 113.



Aussi, on observe une forte diminution du rendement lorsque la température passe de 80 °C à 50 °C (Tableau 10, entrée 10) ce qui peut s'expliquer par une barrière d'activation non atteinte. Un examen plus approfondi des effets des solvants a révélé que l'hexane était le mieux adapté pour cette transformation (Tableau 10, entrées 11–13) conformément à la littérature.¹⁹⁰ De plus, un temps de réaction plus long (24h) est nécessaire lorsque $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ est utilisé comme catalyseur pour donner l'énamide **7** avec un rendement global de 68% (Tableau 10, entrée 14). Une conversion incomplète ou des traces du produit ont aussi été observés lorsqu'on diminue le temps de la réaction (contrôle par CCM). Une conversion incomplète a été également observée lorsque nous avons effectué la réaction à l'air libre ce qui peut s'expliquer par un changement de degré d'oxydation de l'iridium, ce qui inactive la catalyse (Tableau 10, entrée 15).

Aucune conversion n'est observée lorsque l'agent de borylation utilisé est le B_2cat_2 au lieu de B_2pin_2 . B_2cat_2 possède des liaisons B–O plus faibles que B_2pin_2 , de ce fait, B_2cat_2 a une LUMO d'énergie plus faible (l'orbitale de liaison π B–B inoccupée) ce qui fait de B_2cat_2 un bien meilleur acide de Lewis/électrophile que B_2pin_2 .¹⁹¹ Ainsi, B_2cat_2 peut facilement former une liaison dative avec dtbpy, qui est une base de Lewis, inhibant ainsi la réaction de borylation (Tableau 10, entrée 16). Il convient de noter qu'un rendement plus faible a été observé avec HBpin (2 équiv) comme source de bore (Tableau 10, entrée 17). De même, aucune activation n'a été observée en utilisant HBpin en quantité catalytique en plus de B_2pin_2 (Tableau 10,

[190] Seechurn, C.C.C.J. ; Sivakumar, V. ; Satoskar, D. ; Colacot, T.J. *Organometallics* **2014**, *33*, 3514.

[191] Dang, L.; Zhao, H. T.; Lin, Z. *Organometallics* **2008**, *27*, 1178.

entrée 18). La réaction peut être réalisée à l'échelle du gramme avec un bon rendement isolé de 66% (Tableau 10, entrée 19).

7. Evaluation du champs d'application de la borylation de liaison C(sp²)–H d'énamides

Une fois les conditions optimisées en main, nous les avons appliquées à une large gamme d'énamides synthétisés au laboratoire afin de déterminer le champ d'application de la réaction de C–H borylation (Schéma 114).

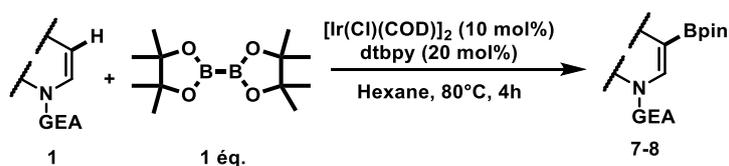


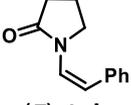
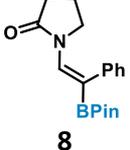
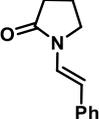
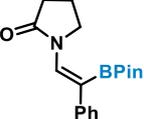
Schéma 114.

7.1. Sur les énamides *N*-vinyliques

Lorsque la réaction est effectuée sur des énamides de type *N*-vinyl-lactame à 5 chaînons **1a** dont la double liaison C=C est exocyclique, le produit borylé **7** est obtenu avec un bon rendement de 70% (Tableau 12, entrée 1).

Tableau 11.

| Entrée | Substrat | Produit | Rdt (%) |
|--------|----------|---------|----------------------------|
| 1 | | | 70 |
| 2 | | | 0 (1n résiduel) |
| 3 | | | 0 (1n résiduel) |

| | | | |
|---|--|---|------------------|
| 4 |  (Z)- 1ab |  8 | 67 |
| 5 |  (E)- 1ab |  | Mélange complexe |

Conditions de réactions: Enamide **1** (0,43 mmol), $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$ (10 mol%), B_2pin_2 (1 éq.), dtbpy (20 mol%) dans l'Hexane [0,21 M] sous Ar à 80 °C pendant 4h.

En revanche, les énammides de type *N*-vinyl-lactame **1n** et **1v** n'ont pu être converties en leurs esters boroniques correspondants. Dans le cas de **1n**, l'absence de réaction peut s'expliquer par l'encombrement conformationnel généré par cet énamide à 7 chaînons, dérivé de l'azépane, qui est relativement flexible. Le composé **1v** étant quant à lui probablement trop désactivé.

Les stéréoisomères (Z)-**1ab** et (E)-**1ab** qui sont des énammides acycliques ont été testés. Le composé borylé **8** de configuration (Z) a été obtenu à partir de l'énamide (Z)-**1ab** alors qu'un mélange complexe a été observé à partir de l'énamide (E)-**1ab**, excluant ainsi un mécanisme polaire *via* la formation d'un intermédiaire iminium. En outre, il montre qu'aucun mécanisme dirigé par chélation ne s'est produit.

7.2. Sur des endo-énammides

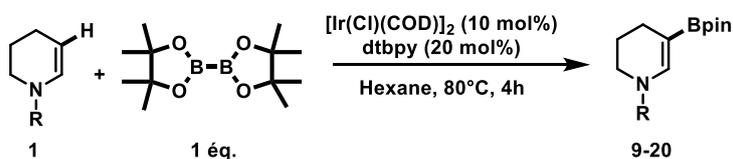
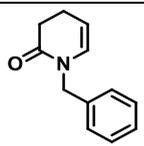
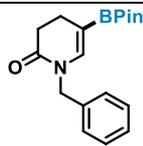
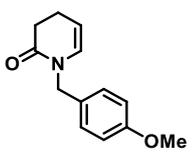
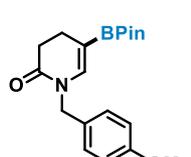
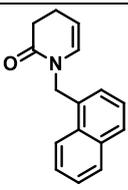
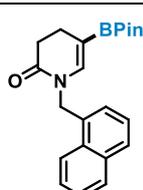
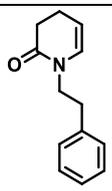
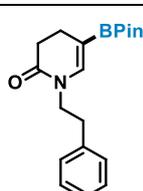
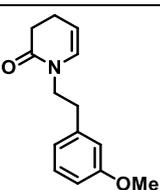
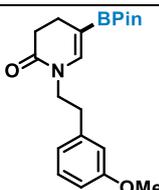
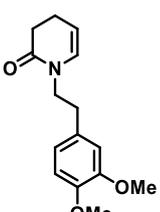
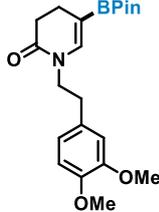
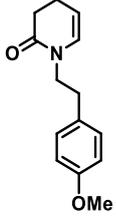
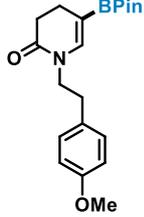
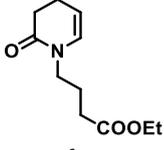
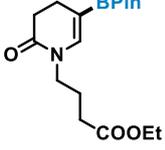
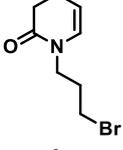
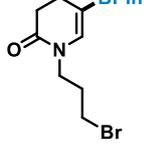
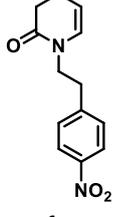
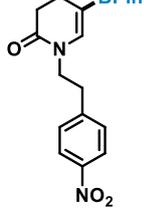
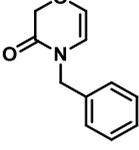
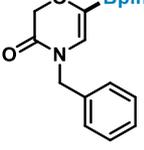
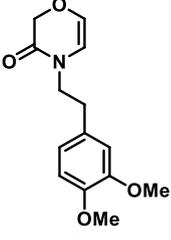
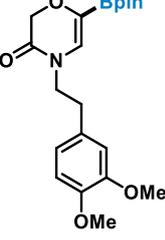


Schéma 115.

Les endo-énamides à 6 chaînons **1b**, **1c**, **1d₁**, **1e₁**, **1f₁**, **1s**, **1t** portant sur l'atome d'azote un groupe terminal phényle, naphthyle ou 4-MeO-phényle ont donné les produits borylés correspondants **9–15** avec des rendements modérés à bons (Tableau 12, entrée 1–7).

Tableau 12.

| Entrée | Substrat | Produit | Rdt (%) |
|--------|--|--|---------|
| 1 |  1b |  9 | 60 |
| 2 |  1c |  10 | 40 |
| 3 |  1d₁ |  11 | 63 |
| 4 |  1e₁ |  12 | 70 |
| 5 |  1f₁ |  13 | 52 |
| 6 |  1s |  14 | 50 |

| | | | |
|----|--|--|----------------------------|
| 7 |  <p>1t</p> |  <p>15</p> | 50 |
| 8 |  <p>1w</p> |  <p>16</p> | 40 |
| 9 |  <p>1x</p> |  <p>17</p> | 25 |
| 10 |  <p>1y</p> |  <p>1y</p> | 0 (1y Résiduel) |
| 11 |  <p>1f</p> |  <p>18</p> | 56 |
| 12 |  <p>1g</p> |  <p>19</p> | 49 |

Conditions de réactions: Enamide **1** (0,43 mmol), [Ir(Cl)(COD)]₂ (10 mol%), B₂pin₂ (1 éq.), dtbpy (20 mol%) dans l'Hexane [0,21 M] sous Ar à 80 °C pendant 4h.

De faibles rendements ont été observés dans le cas de **1w** ou **1x** portant respectivement une fonction ester ou un atome de brome en position terminale de la chaîne

alkyle (Tableau 12, entrée 8–9). Ensuite, notre méthode s'est également avérée applicable aux énamides riches en électrons dérivés de la morpholinone **1f–g** (Tableau 12, entrée 11–12).

7.3. Sur des ènecarbamates et des ènesulfonamides

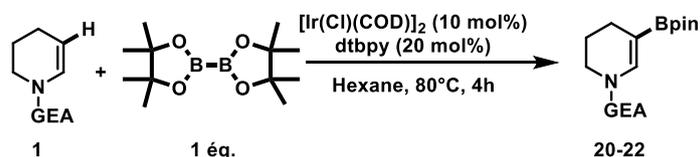


Schéma 116.

Tableau 13.

| Entrée | Substrat | Produit | Rdt (%) |
|--------|---------------|---------------|----------------------------|
| 1 | 1z | 20 | 35 |
| 2 | 1h | 21 | 65%, 72% ^[a] |
| 3 | 1l | 22 | 56 |
| 4 | 1k | 1k | 0 (1k Résiduel) |

Conditions de réactions : Enamide **1** (0,43 mmol), $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$ (10 mol%), B_2pin_2 (1 éq.), dtbpy (20 mol%) dans l'Hexane [0,21 M] sous Ar à 80 °C pendant 4h. [a] réactions dans les conditions standards à partir de 2.45 mmol d'énamide de départ.

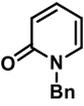
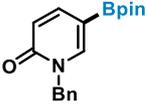
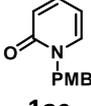
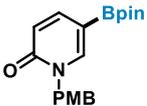
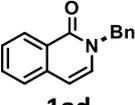
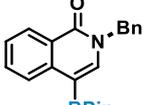
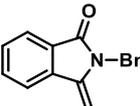
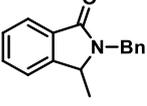
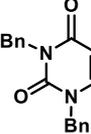
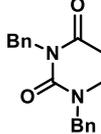
L'énamide **1z** cyclique N-tosyl à 5 membres a été convertie avec succès pour donner l'ester boronique **20** avec un rendement de 35%. Ce faible rendement s'explique par l'instabilité de l'énamide de départ qui a tendance à s'aromatiser spontanément pour donner le pyrrole correspondant (Tableau 13, entrée 1). L'énamide cyclique à 6 membres où l'atome d'azote est protégé par un *tert*-butyl carbamate (Boc) a quant à lui été transformé pour

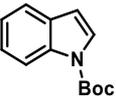
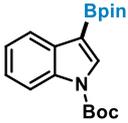
donner l'ester **21** correspondant avec un bon rendement de 65% dans les conditions standards (0.45 mmol), tandis que sur une échelle de 2.45 mmol (0.5 g d'énamide de départ) un meilleur rendement de 72% a été obtenu (Tableau 13, entrée 2). L'énamide cyclique **1l**, portant un groupement hydroxyle libre en position C-5, a aussi réagi, conduisant au composé **22** avec un rendement modéré de 56% (Tableau 13, entrée 3). Ce résultat montre que les conditions réactionnelles sont compatibles avec d'autres fonctions polaires telles que les acides carboxyliques par exemple. Il est à noter que cette fonction hydroxyle libre pourrait être exploitée ultérieurement pour insérer d'autres groupements fonctionnels et donner accès à la diversité moléculaire. Enfin, pour l'énamide cyclique à 7 chaînons **1k** (i.e., N-CO₂Ph) il n'y a pas eu de conversion pour des raisons identiques à celles détaillées pour le composé **1n**.

7.4. Sur d'autres composés possédant le motif énamide

Cette réaction s'est révélée également compatible avec plusieurs autres molécules portant le motif énamide. Les 2-pyridones **1p** et **1ac** ont été converties avec succès pour donner les esters boroniques correspondant **23** et **24** avec des rendements respectifs de 69% et 88% (Tableau 14, entrée 1–2).

Tableau 14.

| Entrée | Substrat | Produit | Rdt (%) |
|--------|---|---|---------|
| 1 |  1p |  23 | 69 |
| 2 |  1ac |  24 | 88 |
| 3 |  1ad |  25 | 35 |
| 4 |  1ae |  26 | 39 |
| 5 |  1af |  27 | 36 |

| | | | |
|---|---|--|----|
| 6 |  1ag |  28 | 80 |
|---|---|--|----|

Conditions de réaction: Enamide **1** (0,43 mmol), $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$ (10 mol%), B_2pin_2 (1 éq.), dtbpy (20 mol%) dans l'Hexane [0,21 M] sous Ar à 80 °C pendant 4h.

Notons que dans ces deux cas, la borylation sur le noyau 2-pyridone s'est déroulée de façon hautement régiosélective pour donner le régioisomère borylé en C-5. Compte tenu des structures de résonance de la 2-pyridone, il existe une délocalisation électronique relativement importante ce qui explique que les positions C-3 et C-5 soient plus riches en électrons et sont donc les positions les plus réactives vis-à-vis de divers électrophiles, tandis que les positions C-4 et C-6 sont appauvries en électrons et donc plus réactives avec des nucléophiles (Figure 10). Ainsi, en l'absence d'acide de Lewis, c'est la forme (II) qui réagit préférentiellement avec le complexe d'iridium électrophile.

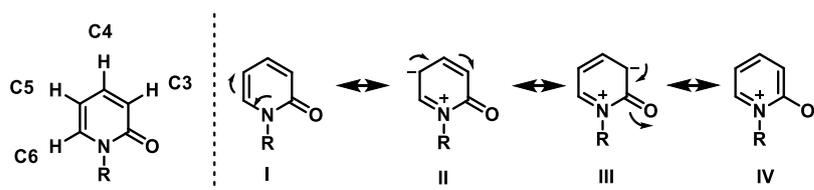


Figure 10. Quatre liaisons C-H réactives possibles et délocalisation électronique sur le cycle 2-pyridone.

Cette réaction de borylation du noyau pyridone est très intéressante au regard de l'importance de ce motif dans les produits naturels et les molécules bioactives (Figure 11).¹⁹² Le squelette pyridone est ainsi présent dans le milrinone qui est un médicament utilisé par administration intraveineuse et utilisé comme inotrope dans le cas d'insuffisance cardiaque.¹⁹³

[192] (a) Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 22. (b) Tan, Y.-N.; Zeng, J.; Zhang, S.-N.; Ma, R.-J.; Tan, Q.-G. *Chem. Nat. Compd.*, **2019**, *55*, 395. (c) Gorobets, N. Y.; Yousefi, B. H.; Belaj, F.; Kappe, C. O. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8633. (d) Zhang, Y.; Pike, A. *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2021**, *38*, 127849.

[193] (a) Santhosh, K. T.; Elkhateeb, O.; Nolette, N.; Outbih, O.; Halayko, A. J.; Dakshinamurti, S. *Br. J. Pharmacol.*, **2011**, *163*, 1223. (b) Nanayakkara, S.; Byrne, M.; Mak, V.; Carter, K.; Dean, E.; Kaye, D. M. *J Am Heart Assoc.* **2020**, *9*, e015026

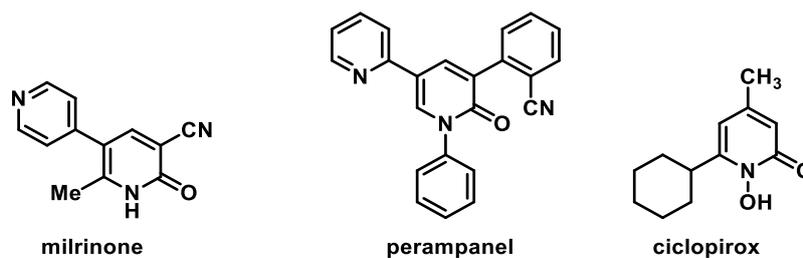


Figure 11.

Le perampanel est efficace dans le traitement des épilepsies¹⁹⁴ et le ciclopirox¹⁹⁵ est une molécule antifongique synthétique.

Le dérivé d'isoquinoline **1ad** et le dérivé d'indole **1ag** ont également été convertis avec succès en esters boroniques correspondants **25** et **28** avec les rendements respectifs de 35% et 80% (Tableau 14, entrée 3, 6). Par contre, les composés **26** et **27** ont été observés au cours du processus respectivement à partir du 3-méthylèneisoindolin-1-one **1ae** et du 1,3-dibenzyluracile **1af**, suggérant que ces derniers sont réduits de manière compétitive au cours de la réaction. En effet, les complexes d'iridium sont également connus pour favoriser la réduction d'alcènes activés en présence de donneurs d'hydrogène.¹⁹⁶

Forts de ces résultats, nous avons ensuite entrepris une étude mécanistique de la réaction de borylation catalysée à l'iridium afin de comprendre la régiosélectivité observée ainsi que les différents résultats obtenus.

8. Etudes mécanistiques de la réaction de borylation de liaison C(sp²)–H d'énamides

Des expériences de contrôles ont été réalisées afin de mieux appréhender le mécanisme de la réaction de borylation C(sp²)–H de l'énamide **1b** à l'aide du catalyseur Ir(III). Une expérience de piégeage de radicaux libre utilisant le BHT a d'abord été menée, excluant un mécanisme radicalaire. La présence de TEMPO [(2, 2,6, 6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl], un réactif de piégeage radicalaire bien connu, a inhibé la réaction. Cependant, le processus

[194] Hanada, T.; Hashizume, Y.; Tokuhara, N.; Takenaka, O.; Kohmura, N.; Ogasawara, A.; Hatakeyama, S.; Ohgoh, M.; Ueno, M.; Nishizawa, Y. *Epilepsia*, **2011**, *52*, 1331.

[195] (a) Monti, D.; Saccomani, L.; Chetoni, P.; Burgalassi, S.; Tampucci, S.; Mailland, F. *Br. J. Dermatol.*, **2011**, *165*, 99. (b) Lin, J.; Zangi, M.; Kumar, T. V. N. H.; Shakar Reddy, M.; Reddy, L. V. R.; Sadhukhan, S. K.; Bradley, D. P.; Moreira-Walsh, B.; Edwards, T. C.; O'Dea, A. T.; Tavis, J. E.; Meyers, M. J.; Donlin, M. J. *ACS Omega*, **2021**, *6*, 8477.

[196] (a) Bennie, L. S.; Fraser, C. J.; Irvine, S.; Kerr, W. J.; Andersson, S.; Nilsson, G. N. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 11653. (b) Mwansa, J.M. ; Page, M. I. *Catal. Sci. Technol.*, **2020**, *10*, 590.

n'est probablement pas de nature radicalaire, car il faut considérer que le TEMPO pourrait favoriser la décomposition de B_2pin_2 (Schéma 117).¹⁹⁷

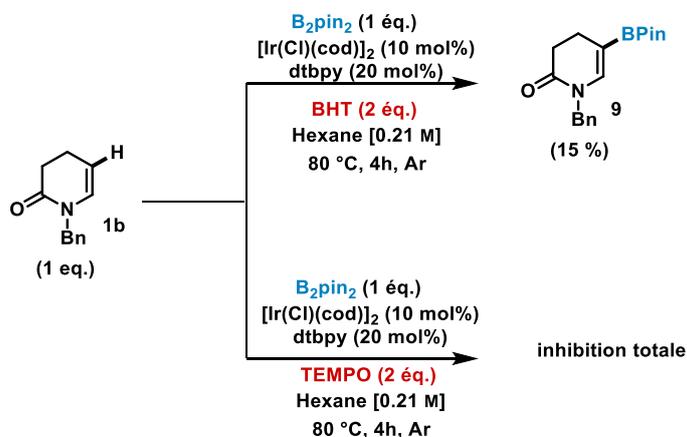


Schéma 117. Utilisation d'inhibiteur de radicaux.

8.1. Mécanisme proposé pour la réaction de borylation β -C(sp²)-H d'énamides.

En s'appuyant sur les propositions de mécanismes décrits par Miyaura, Ishiyama et Hartwig, une hypothèse de mécanisme est envisagée (voir Schéma 118 ci-dessous^{128a}).

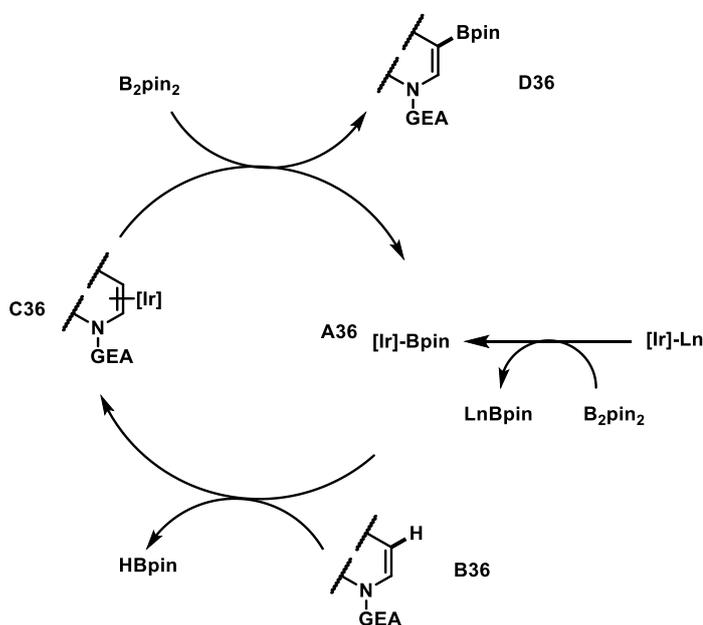


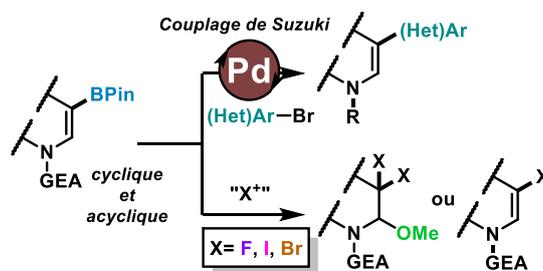
Schéma 118

[197] (a) Yao, W.; Fang, H.; Peng, S.; Wen, H.; Zhang, L.; Hu, A.; Huang, Z. *Organometallics*, **2016**,*35*, 1559. (b) Zhang, J.; Wu, H.-H.; Zhang, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 2013, 6263.

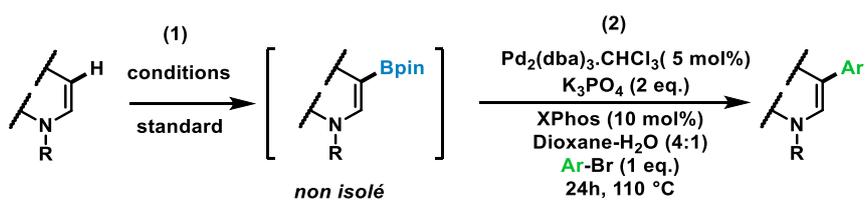
L'intermédiaire [Ir]-Ln (Ln = ligand) réagit d'abord par addition oxydante avec B₂pin₂ pour donner **A36**. Cette espèce **A36** est la forme active du catalyseur qui réagit avec l'énamide **B36** via un processus de C–H activation à la position C-3 la plus nucléophile de l'énamide conduisant à l'intermédiaire **C36** après élimination de HBpin. Par la suite, une addition de B₂pin₂ libère le produit borylé **D36** et relargue le complexe mono boryl Ir **A36**.

9. Réactions de post-fonctionnalisation

Pour valoriser notre étude, nous avons enfin étudié différentes réactions de post-transformation sur les différentes fonctions introduites lors de la réaction de borylation d'énamides. Ainsi la présence du bore permet d'envisager des couplages croisés métallo-catalysés (couplage de Suzuki–Miyaura, couplage de Chan–Lam–Evans) et des réactions d'halogénéation électrophile notamment la fluoration, l'iodation et la bromation (Schéma 119).

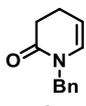
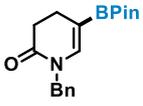
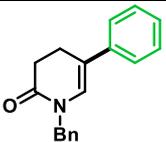
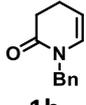
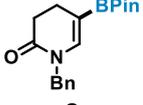
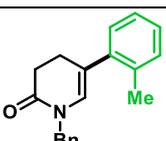
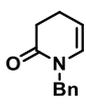
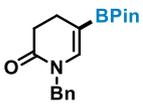
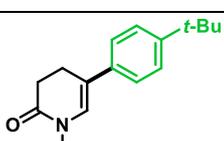
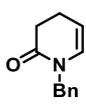
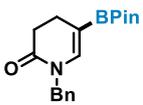
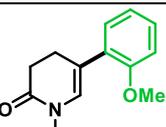
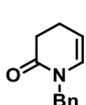
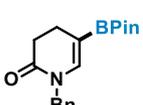
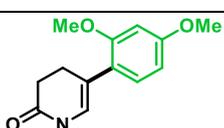
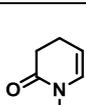
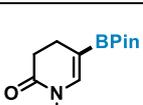
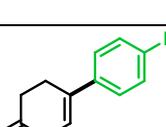
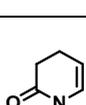
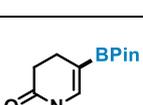
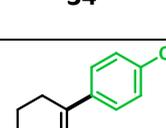


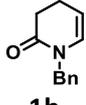
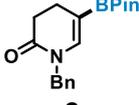
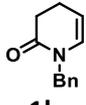
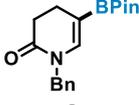
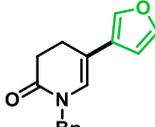
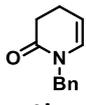
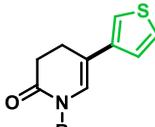
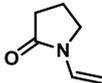
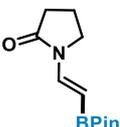
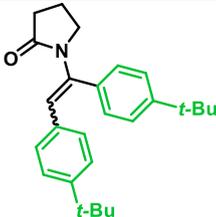
9.1. Réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura



Les produits borylés peuvent donc être facilement exploités dans une réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura en présence d'halogénures d'aryle (Schéma 120). Pour cela, nous avons ciblé un processus séquentiel monotope à partir d'énamide **1** dans les conditions de réaction optimales, pour préparer d'abord le produit C-3 borylé **2** suivi directement d'un couplage catalysé au palladium (0) avec différents halogénures d'aryles (Tableau 15).

Tableau 15.

| Entrée | Substrat | Produit borylé | Produit arylé | Rdt (%) |
|--------|--|---|---|---------|
| 1 |  1b |  9 |  29 | 63 |
| 2 |  1b |  9 |  30 | 60 |
| 3 |  1b |  9 |  31 | 82 |
| 4 |  1b |  9 |  32 | 70 |
| 5 |  1b |  9 |  33 | 56 |
| 6 |  1b |  9 |  34 | 44 |
| 7 |  1b |  9 |  35 | 42 |

| | | | | |
|----|--|---|--|----|
| 8 |  1b |  9 |  36 | 35 |
| 9 |  1b |  9 |  37 | 50 |
| 10 |  1b |  9 |  38 | 40 |
| 11 |  1a |  7 |  39 | 37 |

Conditions de réactions: (1) Enamide **1** (0,43 mmol), [Ir(Cl)(COD)]₂ (10 mol%), B₂pin₂ (1 éq.), dtbpy (20 mol%), Hexane [0,21 M], 80 °C, 4h, sous argon. (2) Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (5 mol%), XPhos (10 mol%), Ar–Br (1 éq.), K₃PO₄ (2 éq.), dioxane/H₂O (4 :1 v/v), 110 °C, 24h, sous argon.

Une large gamme de substrats s'est avérée compatible. Par ailleurs, concernant les halogénures d'aryle, deux types de substitutions représentatives ont été testés : Les groupes électrodonneurs (**29–33**) (Tableau 15, entrée 1–5) incorporant des fonctions alkyles (e.g., méthyle, *tert*-butyle) et alkoxy (méthoxy-) et les groupes électroattracteurs tels que ceux incorporant des halogènes (e.g., F, Cl, Br) **34–36** (Tableau 15, entrée 6–8), avec des rendements plus faibles obtenus pour ces derniers. Par comparaison, la réaction séquentielle en deux étapes est aussi possible mais avec un rendement global inférieur (e.g., l'énamide borylé **9** a donné le composé arylé **31** avec un rendement de 44% sur 2 étapes vs. 82% en version monotope). Des énammides portant un groupement hétéroaryl en C-3 de type furane ou thiophène (**37–38**) sont également obtenus bien qu'avec des rendements modérés (Tableau 15, entrée 9–10). Enfin, de manière tout à fait remarquable, l'énamide C-3-borylé acyclique **7** a donné le composé diarylé **39** par couplage successif de Suzuki–Miyaura et une réaction

d'arylation de Heck en position C-2. Nous avons réalisé une expérience de 2D NOESY pour déterminer la stéréochimie de la double liaison carbone-carbone présente dans la molécule **39**, cependant sans succès (Tableau 15, entrée 11).¹⁹⁸

9.2. Accès à des 2-méthoxypiperidines 3,3-dihalogénées

La recherche de composés bioactifs ainsi que de nouveaux matériaux à haute valeur ajoutée a déclenché des efforts considérables en chimie afin d'introduire des groupes fonctionnels halogénés dans des molécules organiques. Parmi eux, les composés contenant un motif difluorométhylène (qui est un excellent isostère des thiols et des alcools) constituent un type de dérivés distincts en raison de leurs propriétés uniques.^{199,200} Par conséquent, nous avons souhaité synthétiser des 2-méthoxypiperidines 3,3 dihalogénées en faisant réagir les dérivés borylés avec deux équivalents d'agent d'halogénéation électrophile tel que le Selectfluor™, le NIS et le NBS dans un mélange de solvant acétonitrile-méthanol 1:1 (Schéma 121).

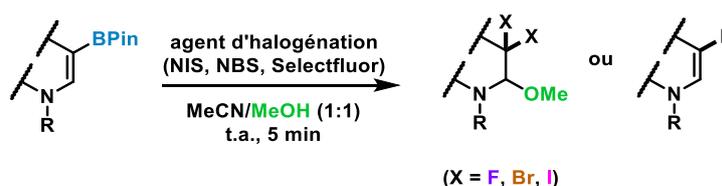


Schéma 121.

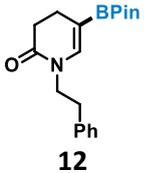
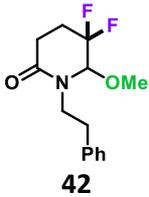
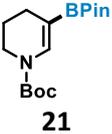
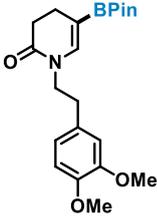
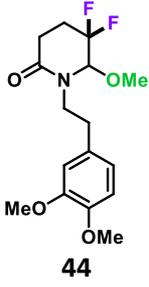
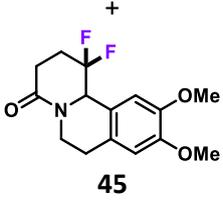
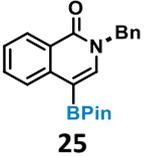
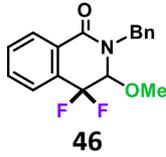
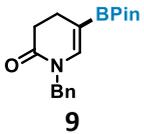
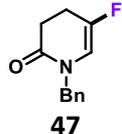
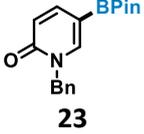
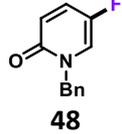
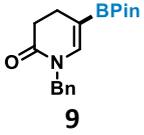
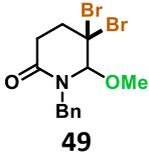
Tableau 16.

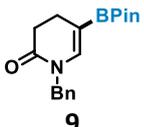
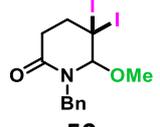
| Entrée | Substrat | Produit | Rdt (%) |
|--------|----------|---------|---------|
| 1 | | | 71 |
| 2 | | | 56 |

[198] Gou, Q.; Deng, B.; Zhang, H.; Qin, J. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4604.

[199] (a) Dai, Y.; Hartke, R.; Li, C.; Yang, Q.; Liu, J. O.; Wang, L.-X. *ACS Chem. Biol.*, **2020**, *15*, 2662. (b) Geri, J. B.; Wolfe, M. M. W.; Szymczak, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9404. (c) Wu, J.-Q.; Zhang, S.-S.; Gao, H.; Qi, Z.; Zhou, C.-J.; Ji, W.-W.; Liu, Y.; Chen, Y.; Li, Q.; Li, X.; Wang, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 3537.

[200] (a) Hu, J.; Zhang, W.; Wang, F. *Chem. Commun.*, **2009**, 7465. (b) Hu, J. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 1130. (c) Ni, C.; Hu, M.; Hu, J. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 765. (d) Rong, J.; Ni, C.; Hu, J. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 139. (e) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 2529. (f) Erickson, J. A.; McLoughlin, J. I. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1626.

| | | | |
|---|--|--|--|
| 3 |  <p>12</p> |  <p>42</p> | 60 |
| 4 |  <p>21</p> |  <p>43</p> | 58 |
| 5 |  <p>14</p> |  <p>44</p> <p>+</p>  <p>45</p> | 15 ^[b] 50 ^[b] |
| 6 |  <p>25</p> |  <p>46</p> | 45 |
| 7 |  <p>9</p> |  <p>47</p> | 44 ^[c] |
| 8 |  <p>23</p> |  <p>48</p> | 53 |
| 9 |  <p>9</p> |  <p>49</p> | 38 ^[d] |

| | | | |
|----|---|--|-------------------|
| 10 |  9 |  50 | 42 ^[e] |
|----|---|--|-------------------|

[a] Conditions de réactions: Enamide-BPin (0,1 mmol), Selectfluor™ (2 éq.) dans un mélange 1:1 (v/v, 0,05 M) de MeOH/CH₃CN à t.a. pendant 5 min sous argon. [b] Le mélange réactionnel a été chauffé à 80 °C pendant 24h. [c] CH₃CN a été utilisé comme solvant. [d] NBS (2 éq.) au lieu de Selectfluor™ a été utilisé comme réactif. [e] NIS (2 éq.) au lieu de Selectfluor™ a été utilisé comme réactif. [f] Rendements isolés.

Ainsi, la fluoration électrophile de l'énamide borylé **2d**, en utilisant 2 équivalents de Selectfluor™ dans un mélange de 1:1 (v/v) de MeOH:CH₃CN a été effectuée pour donner le composé **4da** en seulement 5 minutes avec un rendement de 71%. Celui-ci résulte notamment de l'introduction successive de deux atomes de fluor en C-3 et d'un groupement méthoxy en C-2 (Tableau 16, entrée 1). Il convient de noter que le remplacement du groupe –CH₂– par une fonction difluorométhylène –CF₂–, plus métaboliquement stable et lipophile, est une stratégie intéressante pour l'optimisation des relations structure-activité des molécules bioactives. Cette découverte met non seulement en évidence le caractère unique des esters boroniques du pinacol, mais ouvre également une nouvelle approche simple pour préparer diverses 3,3-difluoropipéridines, qui présentent un intérêt considérable en chimie médicinale.²⁰¹ De plus, la réactivité potentielle de l'ion iminium intermédiaire en position C-2 pourrait être avantageusement exploitée pour accéder à des hétérocycles azotés beaucoup plus complexes. Nous l'avons d'ailleurs partiellement valorisée dans le cas du dérivé **44**, portant un groupe 3,4-diméthoxyphényle qui conduit à la benzo[*a*]quinolizidine **45** *via* une réaction spontanée de Pictet-Spengler par chauffage de l'énamide **14** à 80 °C pendant 24h dans les conditions standards de fluoration (Tableau 16, entrée 5). La dihalogénéation à partir des énammides C-3 borylés **10**, **12**, **25** a aussi été réalisée avec succès, fournissant les dérivés correspondants **41**, **42**, **46** avec des rendements compris entre 45 et 60% (Tableau 16, entrée 2, 3, 6). Dans le cas du dérivé pyridone **23** un fait intéressant a été constaté ; Le produit monofluoré **48** est le seul composé observé, illustrant que le processus d'élimination est prédominant dans ce cas particulier (Tableau 16, entrée 8). Un résultat comparable a été obtenu en utilisant

[201] Verniest, G.; Surmont, R.; Hende, E. V.; Deweweire, A.; Deroose, F.; Thuring, J. W.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5458.

l'acétonitrile comme seul solvant en l'absence de méthanol, délivrant le composé **47** avec un rendement de 44% à partir du composé **9** (Tableau 16, entrée 7). De plus, la synthèse du 3,3-dibromo- ou 3,3-diiodo-2-méthoxypipéridine-2-one **49** ou **50** respectivement, a été réalisée avec des rendements modérés lors de l'exposition au *N*-bromosuccinimide ou au *N*-iodosuccinimide (Tableau 16, entrée 9 et 10).

En vue d'améliorer la diversité moléculaire, d'autres transformations synthétiques ont été étudiées. La fluoration électrophile de l'énamide C-3 arylé **30** a fourni la 3-aryl-3-fluoro-2-méthoxypipéridine-2-one **51** (52%), isolé sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (r.d = 85:15) (Schéma 122).

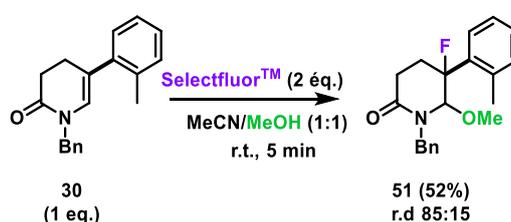


Schéma 122

9.3. Etudes mécanistiques de la réaction d'halogénéation électrophile des énamides
Des expériences de contrôles ont été réalisées afin de mieux appréhender le mécanisme de la réaction de fluoration électrophile du composé organoboré **9** en présence de Selectfluor™.

Ainsi, l'énamide **1b** conduit uniquement à la formation de la pipéridine monofluoré **C1** en présence de 2 équivalents de Selectfluor™ en seulement 5 min avec un rendement de 90%. Aucune trace de la 3,3-difluoro-2-méthoxypipéridin-2-one n'a été observée, ce qui montre l'intérêt de la présence du bore.

Par ailleurs, en présence de 2 équivalents de Selectfluor™, l'énamide monofluoré **47** conduit à la formation du 3,3-difluoro-2-méthoxypipéridin-2-one **40** en 16h.

Enfin, l'analyse HRMS du mélange réactionnel constitué de l'énamide C-3 borylé **9** et de 1.1 équivalent de Selectfluor™ a permis de montrer la présence de la molécule **40** et de 3 intermédiaires parmi lesquels l'énamide monofluoré **47** et deux autres composés monofluorés (Schéma 123).

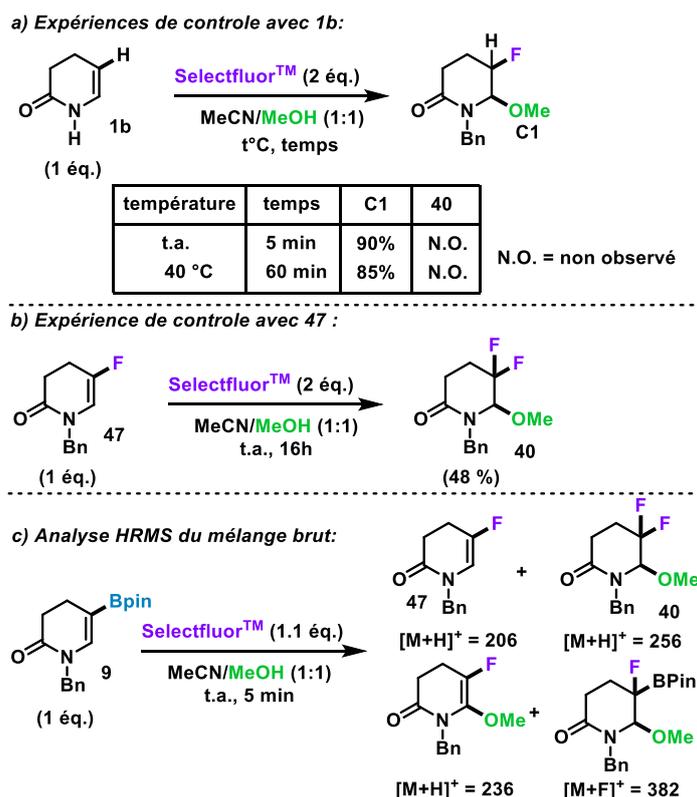


Schéma 123.

9.4. Mécanisme de la réaction

En ce qui concerne le mécanisme de la réaction de dihalogénéation, les expériences de contrôle réalisées au laboratoire ont permis de proposer le mécanisme représenté dans le Schéma 124. La fluoration électrophile de **9** produit l'ion intermédiaire iminium **A37** en équilibre avec l'adduit méthoxylé **B37**. Conformément aux études précédentes, le bore se distingue par sa capacité à interagir de manière réversible avec les hétéroatomes n-donneurs. Ainsi, en présence de nucléophiles, tels que le MeOH ou le DABCO libéré *in situ* ou le dérivé du succinimide (dans le cas du NBS ou du NIS), une étape d'élimination peut se produire, conduisant au dérivé monofluoré de l'énamide **47**. Alors qu'en présence d'un excès de Selectfluor™™, les intermédiaires correspondants **A37** et **B37** peuvent par la suite fournir le composé **40** par fluoration (*voie b*), ou fluoration successive entraînant la formation de l'espèce ion iminium **C37** et addition de MeOH (*voie a*). Dans tous les cas, la vitesse de réaction est extrêmement rapide puisque inférieure à 5 minutes.

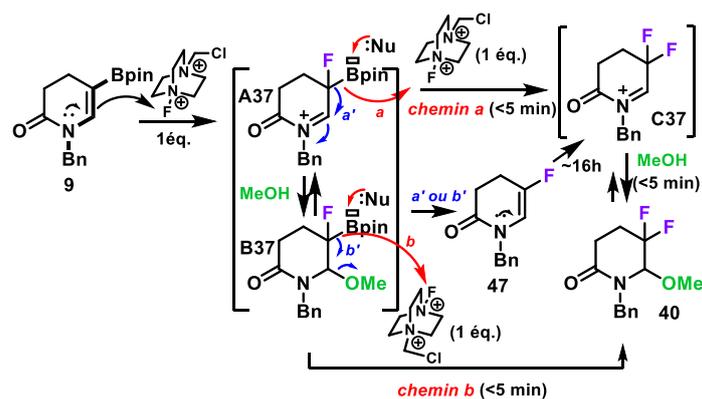


Schéma 124.

9.5. Réaction en cascade médiée en milieu acide

Sur la base de nos efforts dans la transformation et la valorisation des composés 3,3-difluoro-2-méthoxypipéridine nous avons envisagé que l'ion iminium provenant de l'action d'un acide de Lewis sur une pipéridine méthoxylée de type **43** pourrait subir un processus d'addition–cyclisation avec l'ynamide **52** pour donner un composé original de type pyrido[1,2-c] [1,3]oxazin-1-one **53** (Schéma 125).

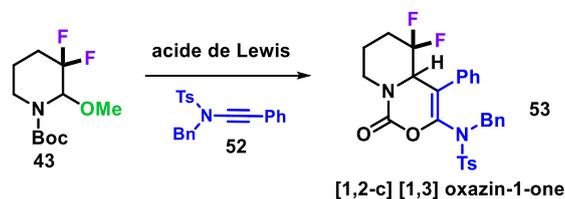


Schéma 125.

Il est important de souligner que le motif oxazine est très important en chimie synthétique et médicinale en raison de sa présence dans de nombreux alcaloïdes et agents pharmaceutiques biologiquement pertinents. Des exemples typiques incluent notamment la Lythramine, la Porantheridine et l'Hyperapsine (Figure 12).

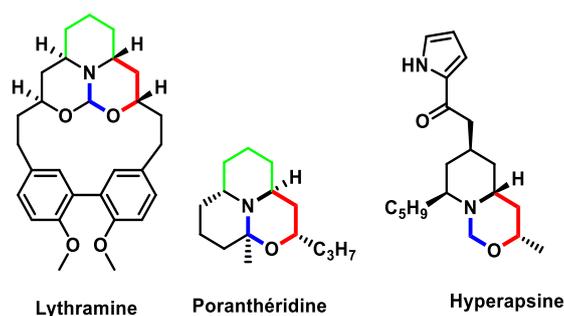


Figure 12.

Pour ce faire, sur la base de précédents dans la littérature,²⁰² nous avons donc commencé la réaction en utilisant **43** et l'ynamide **52** (1.2 éq.) en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 éq.) comme acide de Lewis dans du dichlorométhane à -78°C . Au bout de 2h, nous avons observé de la dégradation pouvant s'expliquer par le caractère assez fort de l'acide de Lewis et nous n'avons malheureusement pas pu isoler l'oxazine souhaitée (Schéma 126). L'analyse du mélange réactionnel par spectrométrie de masse a cependant révélé la présence de traces d'une molécule de masse molaire 556.18 g/mol correspondant au composé attendu ayant subi l'addition d'un groupement méthoxy.

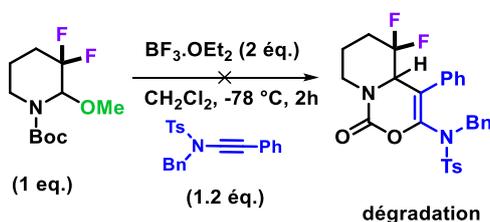


Schéma 126.

Nous avons donc, par la suite, orienté notre étude vers l'utilisation d'un acide de Lewis plus doux en utilisant le TMSOTf, et le dérivé original **54** a été isolé avec un rendement de 60% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères selon un rapport de 6:4 (Schéma 127).

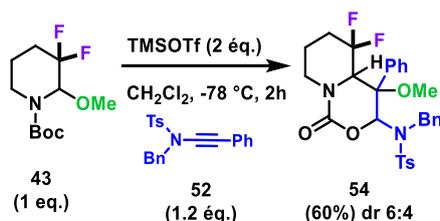


Schéma 127.

[202] Han, P.; Mao, Z.-Y. ; Si, C.-M. ; Zhou, Z. ; Wei, B.-G. ; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 914.

Un mécanisme possible a été illustré (Schéma 128). Le trifluorométhylsulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) active l'acétal **43** conduisant à la formation de l'iminium **A38**. Cet ion iminium **A38** est attaqué par l'ynamide riche en électron pour donner l'intermédiaire **B38**. Le carbonyle du groupe de Boc attaquerait la position α de l'intermédiaire **B38** pour former le produit de cyclisation **C38** et éliminer l'isobutylène et l'acide triflique. L'alcène présent dans **C38** subit l'addition d'un groupe méthoxy provenant de Me_3SiOMe pour donner la molécule finale **D38**.

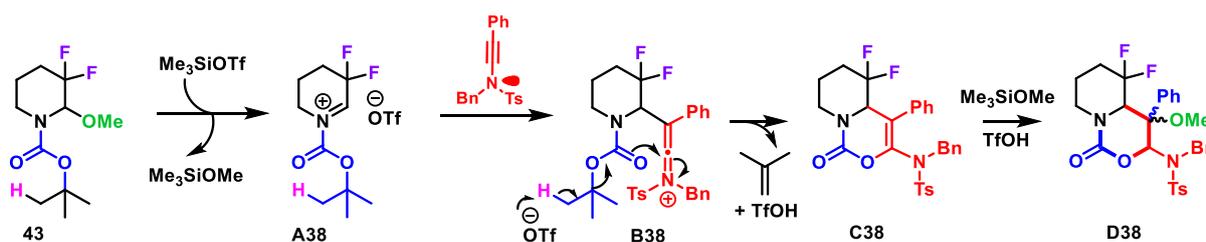


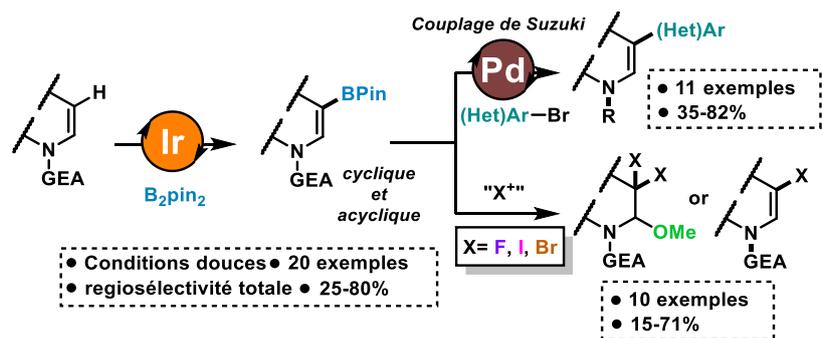
Schéma 128

10. Conclusion

En conclusion, nous avons développé avec succès une réaction de C–H borylation vinylique d'énamides tertiaires cycliques et acycliques non aromatiques efficace catalysée par l'iridium pour accéder à des composés porteurs du motif β -aminoborate, présent dans certains principes actifs de médicaments et qui peut être transformé en plusieurs fonctionnalités.

Cette réaction de $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ borylation s'est déroulée avec une régiosélectivité élevée, conduisant aux énamides C-3 borylés avec des rendements modérés à bons. Cette méthodologie réalisée suivant des conditions douces permet d'envisager la borylation tardive de liaison $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ à partir de molécules complexes.

Les esters boroniques synthétisés ont ensuite été utilisés pour synthétiser des énamides C-3 arylés *via* une réaction de couplage de Suzuki–Miyaura. Les énamides C-3 borylés ont également été convertis en dérivés de type 3,3-dihalogénopipéridine originaux dans des temps de réaction courts et avec de bons rendements.



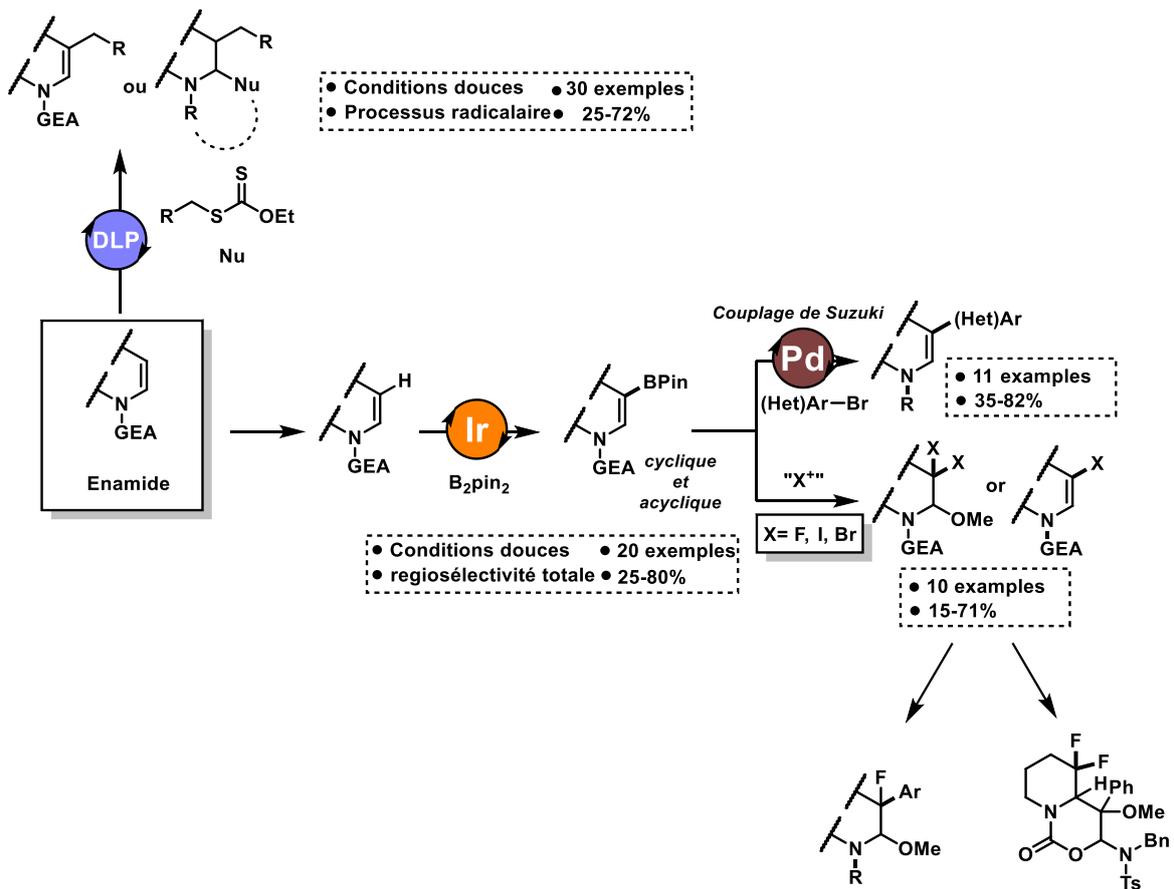
Conclusion générale

Dans la continuité des travaux de notre équipe, nous nous sommes intéressés à la synthèse et à la réactivité de divers énamides non aromatiques cycliques et acycliques, qui représentent des plateformes intéressantes et offrent la possibilité d'introduire des fonctions azotées dans des systèmes divers et/ou complexes. Nos objectifs incluent le développement de méthodes de synthèse pour la fonctionnalisation chimique et régiosélective des énamides.

Dans un premier temps, nous avons développé une approche pratique pour l'alkylation de la position C-3 d'énamides non aromatiques *via* la chimie radicalaire des xanthates. Cette méthode se caractérise par une forte chimio et régiosélectivité. Les conditions de réaction neutre permettent également à la réaction de présenter une haute tolérance *vis-à-vis* de beaucoup de groupes fonctionnels. Nous avons obtenu 19 exemples d'énamides non aromatiques C-3 alkylés avec des rendements de 25–72%. Ce processus radicalaire peut être combiné à un processus polaire afin de réaliser la difonctionnalisation en C-2 et C-3 d'énamides de manière séquentielle en une seule étape ce qui nous a permis d'obtenir 11 exemples d'énamides difonctionnalisés en présence de nucléophiles avec des rendements de 40–63%.

Dans un second temps, nous avons développé une méthode irido-catalysée pour la borylation d'énamides non aromatiques cycliques et acycliques en utilisant le système catalytique $[\text{Ir}(\text{Cl})\text{COD}]_2/\text{dtbpy}$.

Cette réaction s'est révélée efficace pour convertir une grande variété d'énamides non aromatiques cycliques et acycliques pour donner près de 20 composés organoborés avec une haute régiosélectivité et des rendements modérés à bons. En outre, ces composés organoborés ont été impliqués comme intermédiaires clés dans la synthèse de molécules complexes à hautes valeurs ajoutées. C'est le cas par exemple des 3-arylénamides (11 exemples) qui ont été obtenus à partir des énamides C-3 borylés *via* la réaction de couplage pallado-catalysée de Suzuki–Miyaura. Aussi, les énamides C-3 borylés ont été converties avec succès en 3,3-dihalogénopiperidines qui sont très recherchés en chimie médicinale et en sciences des matériaux. Nous avons préparé 10 exemples de composés 3,3-dihalogénopiperidines incluant des 3,3-difluoro-, diiodo-, et dibromopiperidines.



Partie expérimentale

General methods.

This paragraph relates mainly to general purification and analysis techniques used for isolated products as well as reaction monitoring.

Unless otherwise stated, all reagents and starting materials were purchased from commercial sources and used as received. Toluene (puriss. p.a., ACS reagent, $\geq 99.7\%$ (GC)), THF (99.9% GC) with 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol (250 mg/L) as stabilizer and CH₃CN (for HPLC, H₂O <30 ppm) were purified by passage through a column containing activated alumina under nitrogen pressure (Dry Solvent Station GT S100, GlassTechnology, Geneva, CH). Dichloromethane (99.99% GC) was distilled from calcium hydride (CaH₂) and used as solvent in reactions under anhydrous conditions. Hexane (puriss. p.a., ACS reagent, $\geq 95\%$) was dried using 4 Å activated molecular sieves (MS). MeOH (anhydrous $\geq 99.9\%$, for liquid chromatography) was purchased from VWR. Molecular sieves (4 Å) was activated by drying in an oven at 500 °C (48 h). It was then allowed to reach room temperature (ca. 20 °C) and kept over CaCl₂ in a desiccator prior to use. NMR spectra were recorded at 298 K with a Bruker Avance III HD nanobay (600, 400 and 250 MHz) spectrometer equipped with a BBO probe. The structures of the new compounds were assigned with the aid of ¹H NMR, ¹³C NMR, Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (DEPT), ¹H-¹H COSY, and ¹H-¹³C Heteronuclear Single Quantum Coherence (HSQC) experiments. When appropriate or in case of ambiguous proton and carbon, assignments were also established using ¹⁹F NMR, ¹H-¹³C Heteronuclear Multiple-bond Correlation (HMBC) and Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY) experiments. ¹H NMR chemical shift values are listed in parts per million (ppm). Tetramethylsilane (TMS) was used as an internal standard, or alternatively, spectra were calibrated using the signals of the corresponding non-deuterated solvent. Data are reported as follows: chemical shift (ppm on the δ scale), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet and po = partially overlapped), coupling constant *J* (Hz), and integration. ¹³C NMR chemical shifts are given in ppm. Spectra were calibrated using the corresponding non-deuterated solvent. ¹¹B NMR chemical shifts are given in ppm. Spectra were calibrated using BF₃•Et₂O as external reference. High-resolution mass spectra were recorded with a Bruker maXis ESI qTOF ultrahigh-resolution mass spectrometer coupled to a Dionex Ultimate 3000 RSLC system (FR2708, Orléans). MS data were acquired in positive mode and were processed using Data Analysis 4.4 software (Bruker). Infrared spectra were recorded with a Thermo Scientific Nicolet IS10 FTIR spectrometer using diamond ATR golden gate sampling and are reported in wave numbers (cm⁻¹). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed with Merck Silica Gel 60 F254 precoated plates. Visualization of the developed chromatogram was performed under ultraviolet light (254 nm) and on staining by immersion in aqueous, acidic ceric ammonium molybdate followed by charring at 150 °C. Flash chromatography was performed in air on Silica Gel 60 (230–400 mesh) with petroleum ether (PE, bp 40–65 °C) and ethyl acetate as eluents, unless otherwise stated. Organic solutions were concentrated under reduced pressure with a Buchi rotary evaporator. The IUPAC name of the new compounds was generated automatically using the included structure-to-name generator from BIOVIA Draw 2020.

The numbering of the atoms (protons and carbons) of the main compounds is specified below (Figure 13).

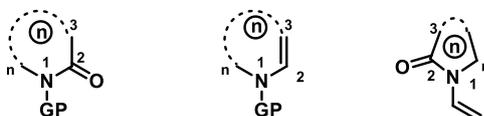
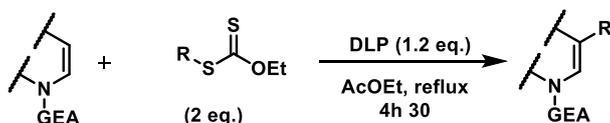


Figure 13

Starting and intermediate products already described in the literature will only be characterized by ^1H NMR.

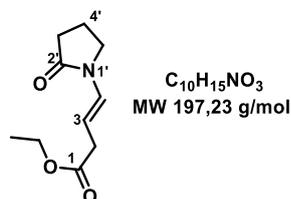
Enamides have been synthesized using methods described in the literature with the exception of *N*-vinylpyrrolidin-2-one **1a** and *N*-vinyl-caprolactam **1n** which are commercially available.^{37,108}

General Procedure for the Direct Oxidative Radical $\beta\text{-C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ Monoalkylation of Enamides (G.P. A).



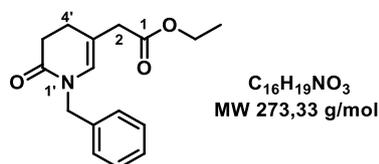
An oven-dried 2–5 mL microwave vial under argon atmosphere was charged with the enamide substrate (1.0 equiv., 0.33 M), ethyl acetate, the corresponding xanthate (2.0 equiv., 0.66 M) and a magnetic stir bar. The solution was degassed 3 times (vacuum/argon cycles), the reaction vessel was capped, and it was placed in a pre-heated oil bath for 5 min at 90 °C. Next, the vial was uncapped and dilauroyl peroxide (DLP, 1.2 equiv.) was added. The vessel was sealed, and the reaction mixture was heated at 78 °C for 4.5 h under argon atmosphere. After cooling to rt (ca. 20 °C), the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in dichloromethane and dry silica was added (approximately 10 times the mass of the sample). The solvents were evaporated *in vacuo* until the silica is dry and free-flowing and the coated support was packed on top of a silica gel column. The crude product was purified (SiO_2) to give the desired monoalkylated enamide derivative in moderate to good yield.

β -C(sp²)-H Monoalkylation of Diverse Enamides through G.P. A.



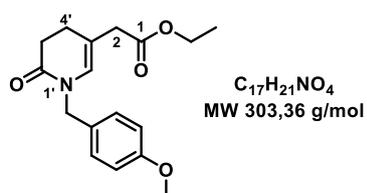
Ethyl (*E*)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-3-enoate (**3a**).

According to **G.P. A**, the reaction was performed using the enamide **1a** (56 mg, 0.50 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 75:25 to 70:30, v/v) to afford **3a** as a colourless oil (61 mg, 62%). *R_f* 0.2 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 5:5, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 6.97 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H, H-4), 5.03 (dt, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1 H, H-3), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, H-5'), 3.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H, H-2), 2.48 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H-3'), 2.18–2.04 (m, 2 H, H-4'), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.2 (C, CO), 172.1 (C, CO), 126.6 (CH, C-4), 103.6 (CH, C-3), 60.9 (CH₂, OCH₂CH₃), 45.3 (CH₂, C-5'), 35.7 (CH₂, C-2), 31.3 (CH₂, C-3'), 17.6 (CH₂, C-4'), 14.3 (OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 1728 (C=O), 1653 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₀H₁₆NO₃ [M + H]⁺ 198.1124, found 198.1122.



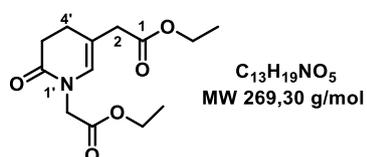
Ethyl 2-(1-benzyl-2-oxo-3,4-dihydropyridin-3-yl)acetate (**3b**).

According to **G.P. A**, the reaction was performed using the corresponding enamide **1b** (94 mg, 0.50 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 85:15 to 80:20, v/v) to give **3b** as a colourless oil (98 mg, 72%). *R_f* 0.1 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 75:25, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.37–7.09 (po, 5 H, H_{Ar}), 5.97–5.88 (s, 1 H, H-6'), 4.67 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂), 2.99 (s, 2 H, H-2), 2.62 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 2 H, H-3'), 2.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H-4'), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃/TMS): δ 171.0 (C, C-1), 168.9 (CH₂, C-2'), 137.0 (C, C_{Ar}), 128.6 (CH, CH_{Ar}), 127.5 (CH, CH_{Ar}), 127.4 (CH, CH_{Ar}), 127.2 (CH, C-6'), 112.9 (C, C-5'), 60.7 (CH₂, OCH₂), 48.8 (CH₂, NCH₂Ph), 39.0 (CH₂, C-2), 31.0 (CH₂, C-3'), 24.2 (CH₂, C-4'), 14.1 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2926 (C-H), 1732 (C=O), 1643 (C=O), 1563 (C=C) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₆H₂₀NO₃ [M + H]⁺ 274.1437, found 274.1438.



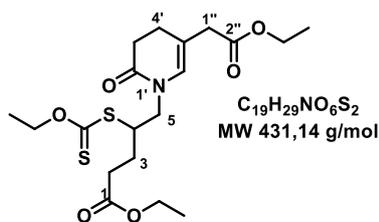
Ethyl 2-[1-[(4-methoxyphenyl) methyl] -2-oxo-3,4-dihydropyridin-5-yl]acetate (**3c**).

According to **G.P. A**, the reaction was performed with the corresponding enamide **1c** (109 mg, 0.50 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 85:15 to 75:25, v/v) to afford **3c** as a colourless oil (77 mg, 51%). *R_f* 0.14 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 75:25, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, H_{Ar}), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, H_{Ar}), 5.92 (s, 1 H, H-6'), 4.60 (s, 2 H, NCH₂Ph), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 2.98 (s, 2 H, H-2), 2.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H-3'), 2.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H-4'), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃/TMS): δ 171.1 (C, CO), 168.8 (C, CO), 159.0 (C, C_{Ar}), 129.2 (C, C_{Ar}), 129.1 (CH, CH_{Ar}), 127.1 (CH, C-6'), 114.0 (CH, CH_{Ar}), 112.7 (C, C-5'), 60.8 (CH₂, OCH₂CH₃), 55.2 (CH₃, OCH₃), 48.3 (CH₂, NCH₂), 39.1 (CH₂, C-2), 31.1 (CH₂, C-3'), 24.3 (CH₂, C-4'), 14.2 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 1724 (C=O), 1659 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₂NO₄ [M + H]⁺ 304.1543, found 304.1544.



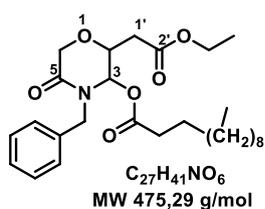
Ethyl 2-[1-(2-ethoxy-2-oxoethyl) -2-oxo-3,4-dihydropyridin-5-yl] acetate (**3d**).

The titled compound was synthesized according to **G.P. A**, using the corresponding enamide **1d** (92 mg, 0.50 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 80:20 to 70:30 v/v) to provide **3d** as a colourless oil (82 mg, 61%). *R_f* 0.07 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 75:25, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.91 (s, 1 H, H-6'), 4.25–4.10 (po, 6 H, CH₂N + 2 × OCH₂CH₃), 3.03 (s, 2 H, H-2), 2.65–2.55 (m, 2 H, H-3'), 2.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H, H-4'), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.1 (C, CO), 169.3 (C, CO), 168.8 (C, CO), 127.9 (CH, C-6'), 113.0 (C, C-5'), 61.5 (CH₂, OCH₂CH₃), 61.0 (CH₂, OCH₂CH₃), 47.4 (CH₂, NCH₂), 39.2 (CH₂, C-2), 30.8 (CH₂, C-3'), 24.3 (CH₂, C-4'), 14.3 (CH₃, OCH₂CH₃), 14.2 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 1732 (C=O), 1672 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₃H₂₀NO₅ [M + H]⁺ 270.1335 found, 270.1337.



Ethyl 4-ethoxycarbothioylsulfanyl-5-[5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-3,4-dihydropyridin-1-yl]pentanoate (3e).

Compound **3e** was prepared according to **G.P. A**, using the corresponding *N*-allyl enamide **1e** (69 mg, 0.50 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by passage through SiO₂-column chromatography (petroleum ether/EtOAc 85/15 to 75/25 v/v) and **3e** was obtained in moderate yield (86 mg, 40%). *R_f* 0.44 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 5:5, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.10 (s, 1 H, H-6'), 4.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, SCOCH₂CH₃), 4.20–4.07 (po, 4 H, 2 × OCH₂CH₃), 4.02–3.93 (po, 2 H, H-4 + H-5a), 3.50–3.41 (m, 1 H, H-5b), 3.05 (s, 2 H, H-1''), 2.60–2.50 (po, 3 H, H-3' + H-2a), 2.48–2.40 (m, 1 H, H-2b), 2.40–2.30 (m, 2 H, H-4'), 2.15–2.04 (m, 1 H, H-3a), 1.89–1.76 (m, 1 H, H-3b), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, SCOCH₂CH₃), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 213.4 (C, CS), 172.7 (C, C-1), 171.2 (C, C-2''), 169.3 (C, C-2'), 127.7 (CH, C-6'), 112.9 (C, C-5'), 70.4 (CH₂, SCOCH₂CH₃), 61.0 (CH₂, OCH₂CH₃), 60.7 (CH₂, OCH₂CH₃), 49.6 (CH, C-4), 48.9 (CH₂, C-5), 39.3 (CH₂, C-1''), 31.6 (CH₂, C-2), 31.2 (CH₂, C-3'), 26.2 (CH₂, C-3), 24.2 (CH₂, C-4'), 14.3 (CH₃, OCH₂CH₃), 14.3 (CH₃, SCOCH₂CH₃), 13.9 (CH₃, SCOCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2923 (C–H), 1763 (C=O), 1683 (C=O), 1663 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₉H₃₀NO₆S₂ [M + H]⁺ 432.1509 found, 432.1511.



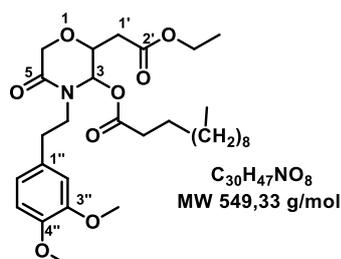
***Cis*- and *trans*-[4-benzyl-2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-oxo-morpholin-3-yl] dodecanoate (3f).**

Prepared following **G.P. A**. using the corresponding enamide **1f** (189 mg, 1.0 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (420 mg, 2.0 mmol), DLP (478 mg, 1.2 mmol) and EtOAc (3.0 mL). The crude product was obtained as a mixture of diastereomers (*trans*:*cis* 55:45). It was purified by SiO₂-column chromatography (petroleum ether/EtOAc 90:10 to 85:15 v/v) to give 2,3-*cis*-**3f** (105 mg, 22%) and 2,3-*trans*-**3f** (124 mg, 26%).

2,3-*cis*-**3f**. Colourless oil. *R_f* 0.3 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.35–7.25 (po, 5 H, H_{Ar}), 6.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H, H-3), 4.94 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H, 0.5 × NCH₂Ph), 4.44 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H, H-6a), 4.30 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H, H-6b), 4.28–4.21 (po, 2

H, H-2 + 0.5 × NCH₂Ph), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 2.51 (dd, *J* = 16.4, 8.2 Hz, 1 H, H-1'a), 2.40 (dd, *J* = 16.4, 5.0 Hz, 1 H, H-1'b), 2.30–2.10 (m, 2 H, CH₂(CO)O), 1.60–1.49 (m, 2 H, CH₂CH₂(CO)O), 1.27 (s, 16 H, (CH₂)₈), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H, (CH₂)₈CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.4 (C, CO), 169.5 (C, CO), 167.0 (C, CO), 136.3 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH, CH_{Ar}), 128.5 (CH, CH_{Ar}), 128.0 (CH, CH_{Ar}), 77.7 (CH, C-3), 72.6 (CH, C-2), 68.2 (CH₂, C-6), 61.3 (CH₂, OCH₂CH₃), 47.8 (CH₂, NCH₂Ph), 35.8 (CH₂, C-1'), 33.9 (CH₂, CH₂(CO)O), 32.0 (CH₂, (CH₂)₈), 29.7 (CH₂, (CH₂)₈), 29.7 (CH₂, (CH₂)₈), 29.6 (CH₂, (CH₂)₈), 29.4 (CH₂, (CH₂)₈), 29.3 (CH₂, (CH₂)₈), 29.2 (CH₂, (CH₂)₈), 24.7 (CH₂, CH₂CH₂(CO)O), 22.8 (CH₂, (CH₂)₈), 14.2 (CH₃, (CH₂)₈CH₃), 14.2 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2922 (C–H), 2852 (C–H), 1735 (C=O), 1672 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₇H₄₁NNaO₆ [M + Na]⁺ 498.2826 found, 498.2827.

2,3-*trans*-**3f**. Colourless oil. *R_f* 0.4 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.38–7.21 (po, 5 H, H_{Ar}), 5.93 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, H-3), 4.99 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H, 0.5 × NCH₂Ph), 4.36–4.27 (po, 2 H, H-6a + H-6b), 4.26–4.20 (po, 2 H, H-2 + 0.5 × NCH₂Ph), 4.15–4.07 (m, 2 H, OCH₂CH₃), 2.57 (dd, *J* = 15.7, 8.6 Hz, 1 H, H-1'a), 2.38 (dd, *J* = 15.7, 5.1 Hz, 1 H, H-1'b), 2.27–2.08 (m, 2 H, CH₂(CO)O), 1.59–1.49 (m, 2 H, CH₂CH₂(CO)O), 1.26 (br s, 16 H, (CH₂)₈), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H, (CH₂)₈CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.1 (C, CO), 169.4 (C, CO), 167.7 (C, CO), 136.2 (C, C_{Ar}), 128.9 (CH, CH_{Ar}), 128.5 (CH, CH_{Ar}), 128.0 (CH, CH_{Ar}), 79.2 (CH, C-3), 72.5 (CH, C-2), 65.0 (CH₂, C-6), 61.3 (CH₂, OCH₂CH₃), 47.2 (CH₂, NCH₂Ph), 35.4 (CH₂, C-1'), 34.1 (CH₂, CH₂(CO)O), 32.0 (CH₂, (CH₂)₈), 29.7 (CH₂, (CH₂)₈), 29.7 (CH₂, (CH₂)₈), 29.6 (CH₂, (CH₂)₈), 29.5 (CH₂, (CH₂)₈), 29.3 (CH₂, (CH₂)₈), 29.2 (CH₂, (CH₂)₈), 24.7 (CH₂, CH₂CH₂(CO)O), 22.8 (CH₂, (CH₂)₈), 14.2 (CH₃, (CH₂)₈CH₃), 14.2 (CH₃, OCH₂CH₃). IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2922 (C–H), 2852 (C–H), 1735 (C=O), 1672 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₇H₄₁NNaO₆ [M + Na]⁺ 498.2826 found, 498.2827.



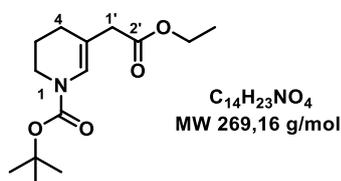
***Cis*- and *trans* [4-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-oxo-morpholin-3-yl] dodecanoate (**3g**).**

Prepared following **G.P. A**, using the corresponding enamide **1g** (158 mg, 0.60 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (253 mg, 1.2 mmol), DLP (287 mg, 0.72 mmol) and EtOAc (2.0 mL). The crude product was purified by passage through SiO₂-column chromatography (petroleum ether/EtOAc 85:15 to 75:25 v/v) and was obtained in moderate yield (184 mg, 56%) as a mixture of diastereomers (*trans*:*cis* 55:45).

2,3-*cis*-**3g**. *R_f* 0.27 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 5:5, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.84–6.71 (po, 3 H, H_{Ar}), 5.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H-3), 4.37–4.11 (po, 5 H, H-2 + H-6 + OCH₂CH₃),

4.02–3.93 (m, 1 H, 0.5 × NCH₂), 3.89 (s, 3 H, OCH₃), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 3.25–3.14 (m, 1 H, 0.5 × NCH₂), 2.97–2.86 (m, 1 H, 0.5 × CH₂Ph), 2.85–2.72 (m, 1 H, 0.5 × CH₂Ph), 2.52 (dd, *J* = 16.3, 7.8 Hz, 1 H, H-1'a), 2.41–2.35 (po, 3 H, H-1'b + CH₂(CO)O), 1.75–1.53 (m, 2 H, CH₂CH₂(CO)O), 1.37–1.15 (po, 19 H, OCH₂CH₃ + (CH₂)₈), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H, (CH₂)₈CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.6 (C, CO), 169.5 (C, CO), 167.0 (C, CO), 149.2 (C, C_{Ar}), 147.9 (C, C_{Ar}), 130.7 (C, C_{Ar}), 121.0 (CH, CH_{Ar}), 112.1 (CH, CH_{Ar}), 111.4 (CH, CH_{Ar}), 78.3 (CH, C-3), 72.4 (CH, C-2), 68.2 (CH, C-6), 61.3 (CH₂, OCH₂CH₃), 56.0 (CH₃, OCH₃), 56.0 (CH₃, OCH₃), 46.9 (CH₂, NCH₂), 35.9 (CH₂, C-1'), 34.4 (CH₂, CH₂(CO)O), 33.6 (CH₂, CH₂Ph), 32.0 (CH₂, (CH₂)₈), 29.7 (CH₂, (CH₂)₈), 29.7 (CH₂, (CH₂)₈), 29.6 (CH₂, (CH₂)₈), 29.5 (CH₂, (CH₂)₈), 29.3 (CH₂, (CH₂)₈), 29.3 (CH₂, (CH₂)₈), 25.0 (CH₂, CH₂CH₂(CO)O), 22.8 (CH₂, (CH₂)₈), 14.2 (CH₃, (CH₂)₈CH₃), 14.2 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2924 (C–H), 2864 (C–H), 1736 (C=O), 1680 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₃₀H₄₇NNaO₈ [M + Na]⁺ 572.3193 found, 572.3186.

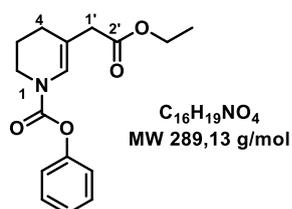
2,3-trans-3g. *R_f* 0.34 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 5:5, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.85–6.69 (po, 3 H, H_{Ar}), 5.90 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, H-3), 4.25–4.11 (po, 5 H, H-2 + H-6 + OCH₂CH₃), 4.08–3.95 (m, 1 H, 0.5 × NCH₂), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 3.23–3.12 (m, 1 H, 0.5 × NCH₂), 2.95–2.87 (m, 1 H, 0.5 × CH₂Ph), 2.83–2.73 (m, 1 H, 0.5 × CH₂Ph), 2.53 (dd, *J* = 15.7, 8.6 Hz, 1 H, H-1'a), 2.41–2.29 (po, 3 H, H-1'b + CH₂(CO)O), 1.68–1.59 (m, 2 H, CH₂CH₂(CO)O), 1.36–1.20 (po, 19 H, OCH₂CH₃ + (CH₂)₈), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H, (CH₂)₈CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.4 (C, CO), 169.5 (C, CO), 167.8 (C, CO), 149.2 (C, C_{Ar}), 147.9 (C, C_{Ar}), 130.6 (C, C_{Ar}), 121.0 (CH, CH_{Ar}), 112.0 (CH, CH_{Ar}), 111.4 (CH, CH_{Ar}), 80.1 (CH, C-3), 72.4 (CH, C-2), 64.9 (CH₂, C-6), 61.3 (CH₂, OCH₂CH₃), 56.0 (CH₃, OCH₃), 56.0 (CH₃, OCH₃), 45.6 (CH₂, NCH₂), 35.5 (CH₂, C-1'), 34.3 (CH₂, CH₂(CO)O), 33.4 (CH₂, CH₂Ph), 32.0 (CH₂, (CH₂)₈), 29.7 (CH₂, (CH₂)₈), 29.7 (CH₂, (CH₂)₈), 29.6 (CH₂, (CH₂)₈), 29.4 (CH₂, (CH₂)₈), 29.3 (CH₂, (CH₂)₈), 29.2 (CH₂, (CH₂)₈), 24.9 (CH₂, CH₂CH₂(CO)O), 22.8 (CH₂, (CH₂)₈), 14.2 (CH₃, (CH₂)₈CH₃), 14.2 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2924 (C–H), 2864 (C–H), 1736 (C=O), 1680 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₃₀H₄₇NNaO₈ [M + Na]⁺ 572.3193 found, 572.3186.



tert-Butyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylate (3h).

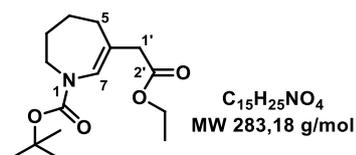
According to **G.P. A**, the reaction was performed using the corresponding enamide **1h** (93 mg, 0.51 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 98:2 to 97:3, v/v) to afford **3h** as a colourless oil (88 mg, 64%). Mixture of rotamers ca. 6:4. *R_f* 0.6 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 75:25, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 6.80 (br s, 0.4 H, H-6 *min.*), 6.65 (br s, 0.6 H, H-6 *maj.*) 4.23–4.06 (m, 2 H, CH₂, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*), 3.58–3.43 (m, 2 H, H-2 *maj.* + H-2 *min.*), 2.95 (s, 2 H, H-1' *maj.*

+ H-1' *min.*), 2.04 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H, H-4 *maj.* + H-4 *min.*), 1.88–1.77 (m, 2 H, H-3 *maj.* + H-3 *min.*), 1.46 (s, 9 H, C(CH₃)₃ *maj.* + C(CH₃)₃ *min.*), 1.33–1.21 (m, 3 H, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 172.0 (C, C-2' *maj.* + C-2' *min.*), 152.8 (C, NCO *min.*), 152.3 (C, NCO *maj.*), 124.1 (CH, C-6 *maj.*), 123.8 (CH, C-6 *min.*), 111.1 (C, C-5 *min.*), 110.5 (C, C-5 *maj.*), 80.8 (C, C(CH₃)₃ *maj.*), 80.6 (C, C(CH₃)₃ *min.*), 60.7 (CH₂, OCH₂CH₃ *maj.*), 60.6 (CH₂, OCH₂CH₃ *min.*), 42.1 (CH₂, C-2 *min.*), 41.1 (CH₂, C-1' *min.*), 41.0 (CH₂, C-2 *maj.*), 41.0 (CH₂, C-1' *maj.*), 28.4 (CH₃, C(CH₃)₃ *maj.* + C(CH₃)₃ *min.*), 25.4 (CH₂, C-4 *maj.*), 25.2 (CH₂, C-4 *min.*), 21.8 (CH₂, C-3 *min.*), 21.6 (CH₂, C-3 *maj.*), 14.3 (CH₃, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*) ppm. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₄H₂₄NO₄ [M + H]⁺ 270.1699 found, 270.1704.



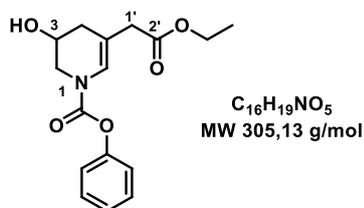
Phenyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylate (**3i**).

The reaction was performed according to **G.P. A**, using the corresponding enamide **1i** (102 mg, 0.50 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude titled product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 95:5 to 90:10 v/v) to afford **3i** as a colourless oil (82 mg, 57%). Mixture of rotamers ca. 6:4. R_f 0.2 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 85:15, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (br t, $J = 7.7$ Hz, 2 H, H_{Ar}), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H, H_{Ar}), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H, H_{Ar}), 6.94 (br s, 0.6 H, H-6 *maj.*), 6.87 (br s, 0.4 H, H-6 *min.*), 4.17 (m, 2 H, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*), 3.81–3.74 (m, 0.8 H, H-2 *min.*), 3.71–3.64 (m, 1.2 H, H-2 *maj.*), 3.03 (s, 2 H, H-1' *maj.* + H-1' *min.*), 2.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H, H-4 *maj.* + H-4 *min.*), 1.99–1.88 (m, 2 H, H-3 *maj.* + H-3 *min.*), 1.30–1.21 (m, 3 H, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.5 (C, C-2' *maj.*), 171.6 (C, C-2' *min.*), 152.0 (C, NCO *min.*), 151.5 (C, NCO *maj.*), 151.1 (C, C_{Ar} *maj.*), 151.0 (C, C_{Ar} *min.*), 129.3 (CH, CH_{Ar} *maj.* + CH_{Ar} *min.*), 125.5 (CH, CH_{Ar} *maj.* + CH_{Ar} *min.*), 123.5 (CH, C-6 *min.*), 123.2 (CH, C-6 *maj.*), 121.7 (CH, CH_{Ar} *maj.*), 121.6 (CH, CH_{Ar} *min.*), 113.4 (C, C-5 *min.*), 112.8 (C, C-5 *maj.*), 60.7 (CH₂, OCH₂CH₃ *maj.*), 60.6 (CH₂, OCH₂CH₃ *min.*), 42.4 (CH₂, C-2 *min.*), 41.9 (CH₂, C-2 *maj.*), 40.8 (CH₂, C-1' *maj.*), 40.7 (CH₂, C-1' *min.*), 25.3 (CH₂, C-4 *maj.*), 25.0 (CH₂, C-4 *min.*), 21.6 (CH₂, C-3 *min.*), 21.4 (CH₂, C-3 *maj.*), 14.2 (CH₃, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 1716$ (C=O), 1674 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₆H₂₀NO₄ [M + H]⁺ 290.1386 found, 290.1386.



tert-Butyl 6-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2,3,4,5-tetrahydroazepine-1-carboxylate (3k).

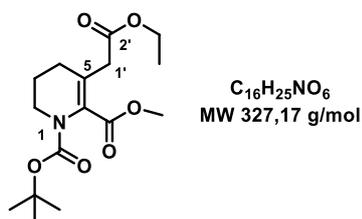
The titled compound was synthesized according to **G.P. A**, using the corresponding enamide **1k** (198 mg, 1.0 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (420 mg, 2.0 mmol), DLP (478 mg, 1.2 mmol) and EtOAc (3.0 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 97:3 to 95:5 v/v) to give **3j** as a colourless oil (173 mg, 61%). Mixture of rotamers ca. 6:4. *R_f* 0.3 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 85:15, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (br s, 0.4 H, H-7 *min.*), 6.37 (br s, 0.6 H, H-7 *maj.*), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*), 3.68–3.59 (br m, 2 H, H-2 *maj.* + H-2 *min.*), 2.97 (br s, 2 H, H-1' *maj.* + H-1' *min.*), 2.31–2.18 (br m, 2 H, H-5 *maj.* + H-5 *min.*), 1.84–1.67 (po, 4 H, H-3 *maj.* + H-4 *maj.* + H-3 *min.* + H-4 *min.*), 1.47 (s, 9 H, C(CH₃)₃ *maj.* + C(CH₃)₃ *min.*), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 172.1 (C, C-2' *maj.* + C-2' *min.*), 153.8 (C, NCO *maj.* + NCO *min.*), 129.9 (CH, C-7 *maj.* + C-7 *min.*), 121.0 (C, C-6 *maj.* + C-6 *min.*), 80.5 (C, C(CH₃)₃ *maj.* + C(CH₃)₃ *min.*), 60.7 (CH₂, OCH₂CH₃ *maj.* + CH₂, OCH₂CH₃ *min.*), 47.9 (CH₂, C-2 *min.*), 47.0 (CH₂, C-2 *maj.*), 42.9 (C, C-1' *maj.* + C-1' *min.*), 31.0 (CH₂, C-5 *maj.*), 30.7 (CH₂, C-5 *min.*), 28.2 (CH₃, C(CH₃)₃ *maj.* + C(CH₃)₃ *min.*), 28.1 (CH₂, C-3 *maj.* + C-3 *min.*), 24.3 (CH₂, C-4 *maj.* + C-4 *min.*), 14.4 (CH₃, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 1762 (C=O), 1682 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₅H₂₆NO₄ [M + H]⁺ 284.1856 found, 284.1858.



(rac)-Phenyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylate (3l).

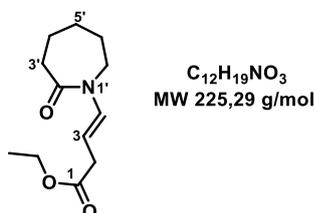
Compound **3l** was prepared according to **G.P. A**, using the corresponding enamide **1l** (110 mg, 0.50 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 85/15 to 75/25 v/v) to provide **3l** as a colourless oil (63 mg, 41%) and a mixture of rotamers (ca. 55:45). *R_f* 0.2 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 6:4, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41–7.33 (m, 2 H, H_{Ar} *maj.* + H_{Ar} *min.*), 7.25–7.20 (m, 1 H, H_{Ar} *maj.* + H_{Ar} *min.*), 7.16–7.10 (m, 2 H, H_{Ar} *maj.* + H_{Ar} *min.*), 6.99 (br s, 0.55 H, H-6 *maj.*), 6.93 (br s, 0.45 H, H-6 *min.*), 4.27 (br s, 1 H, H-3 *maj.* + H-3 *min.*), 4.21–4.11 (m, 2 H, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*), 3.95 (dd, *J* = 12.7, 4.1 Hz, 0.45 H, H-2a *min.*), 3.81 (dd, *J* = 12.7, 4.8 Hz, 0.55 H, H-2a *maj.*), 3.63 (br d, *J* = 12.5 Hz, 0.45 H, H-2b *min.*), 3.56 (br d, *J* = 12.7 Hz, 0.55 H, H-2b *maj.*), 3.06 (s, 2 H, H-1' *maj.* + H-1' *min.*), 2.48 (br dd, *J* = 17.0, 4.0 Hz, 1 H, H-4a *maj.* + H-4a *min.*), 2.41 (br s, 0.45

H, OH *min.*), 2.30 (br s, 0.55 H, OH *maj.*), 2.22–2.13 (m, 1 H, H-4b *maj.* + H-4b *min.*), 1.28 (td, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 3 H OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.9 (C, C-2' *maj.*), 171.8 (C, C-2' *min.*), 152.7 (C, NCO *maj.*), 152.1 (C, NCO *min.*), 151.1 (C, C_{Ar} *maj.*), 151.0 (C, C_{Ar} *min.*), 129.5 (CH, CH_{Ar} *maj.* + CH_{Ar} *min.*), 125.8 (CH, CH_{Ar} *maj.* + CH_{Ar} *min.*), 123.9 (CH, C-6 *min.*), 123.4 (CH, C-6 *maj.*), 121.8 (CH, CH_{Ar} *maj.*), 121.5 (CH, CH_{Ar} *min.*), 109.2 (C, C-5 *maj.* + C-5 *min.*), 63.0 (CH, C-3 *maj.* + C-3 *min.*), 61.1 (CH₂, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*), 48.4 (CH₂, C-2 *min.*), 47.8 (CH₂, C-2 *maj.*), 40.3 (CH₂, C-1' *maj.*), 40.1 (CH₂, C-1' *min.*), 33.9 (CH₂, C-4 *maj.*), 33.7 (CH₂, C-4 *min.*), 14.3 (CH₃, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 1716$ (C=O), 1070 (C–OH), 1563 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₆H₂₀NO₅ [M + H]⁺ 306.1335 found, 306.1337.



1-*O*-*tert*-Butyl 6-*O*-methyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyridine-1,6-dicarboxylate (**3m**).

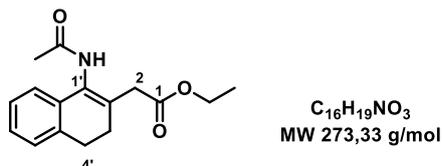
The titled compound was synthesized according to **G.P. A**, using the corresponding enamide **1m** (121 mg, 0.50 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 93:7 to 95:5 v/v) to give **3m** as a colourless oil (41 mg, 25%). R_f 0.17 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 85:15, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 3.60–3.50 (m, 2 H, H-2), 3.32 (s, 2 H, H-1'), 2.23 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, H-4), 1.86–1.79 (m, 2 H, H-3), 1.43 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 1731$ (C=O), 1702 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₆H₂₆NO₆ [M + H]⁺ 328.1754 found, 328.1760.



Ethyl (*E*)-4-(2-oxoazepan-1-yl) but-3-enoate (**3n**).

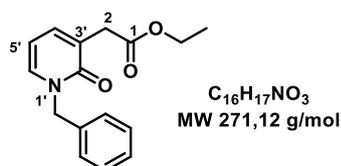
According to **G.P. A**, the reaction was performed using the corresponding enamide **1n** (70 mg, 0.50 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 85:15 to 75:25, v/v) to afford **3n** as a colourless oil (80 mg, 71%). R_f

0.16 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 75:25, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.24 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H, H-4), 5.13 (dt, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1 H, H-3), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.63–3.56 (m, 2 H, H-7'), 3.10 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2 H, H-2), 2.65–2.58 (m, 2 H, H-3'), 1.79–1.60 (po, 6 H, H-6' + H-5' + H-4'), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 174.3 (C, CO), 172.4 (C, CO), 129.6 (CH, C-4), 102.4 (CH, C-3), 60.8 (CH₂, OCH₂CH₃), 45.5 (CH₂, C-7'), 37.2 (CH₂, C-3'), 35.8 (CH₂, C-2), 29.5 (CH₂, C-6'), 27.4 (CH₂, C-5'), 23.5 (CH₂, C-4'), 14.3 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 1690 (C=O), 1652 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₂H₂₀NO₃ [M + H]⁺ 226.1437 found, 226.1438.



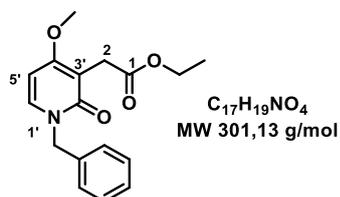
Ethyl 2-(1-acetamido-3,4-dihydronaphthalen-2-yl) acetate (**3o**).

Compound **3o** was prepared according to **G.P. A**, using the corresponding enamide **1o** (94 mg, 0.50 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by passage through SiO₂-column chromatography (petroleum ether/EtOAc 70/30 to 50/50 v/v) and was obtained in moderate yield (87 mg, 64%) as a mixture of rotamers (ca. 65:35). *R_f* 0.16 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 5:5, v/v). M.p. 107–109 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25–7.06 (po, 4 H, H_{Ar} *maj.* + H_{Ar} *min.*), 6.71 (s, 0.35 H, NH *min.*), 4.16 (po, 2 H, OCH₂CH₃ *min.* + OCH₂CH₃ *maj.*), 3.36 (s, 0.75 H, H-2 *min.*), 3.27 (s, 1.25 H, H-2 *maj.*), 2.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H-3' *maj.* + H-3' *min.* or H-4' *maj.* + H-4' *min.*), 2.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H-4' *maj.* + H-4' *min.* or H-3' *maj.* + H-3' *min.*), 2.20 (s, 1.87 H, CH₃CO *maj.*), 1.83 (s, 1.13 H, CH₃CO *min.*), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 174.0 (C, CO *min.*), 171.5 (C, CO *maj.*), 170.4 (C, CO *min.*), 169.3 (C, CO *maj.*), 135.8 (C, C_{Ar} *min.*), 135.7 (C, C_{Ar} *maj.*), 133.1 (C, C^V *min.*), 132.2 (C, C^V *maj.*), 131.7 (C, C^V *min.*), 131.0 (C, C^V *min.*), 130.2 (C, C^V *maj.*), 129.2 (C, C^{IV} *min.*), 128.0 (CH, CH_{Ar} *min.*), 127.7 (CH, CH_{Ar} *min.*), 127.6 (CH, CH_{Ar} *maj.*), 127.5 (CH, CH_{Ar} *maj.*), 127.0 (CH, CH_{Ar} *min.*), 126.6 (CH, CH_{Ar} *maj.*), 122.7 (CH, CH_{Ar} *min.*), 122.6 (CH, CH_{Ar} *maj.*), 61.3 (CH₂, OCH₂CH₃ *min.*), 61.2 (CH₂, OCH₂CH₃ *maj.*), 39.3 (CH₂, C-2 *maj.*), 38.5 (CH₂, C-2 *min.*), 28.6 (CH₂, C-3' *maj.*), 28.2 (CH₂, C-3' *min.*), 27.7 (CH₂, C-4' *maj.*), 27.5 (CH₂, C-4' *min.*), 23.4 (CH₃, CH₃CO *maj.*), 20.3 (CH₃, CH₃CO *min.*), 14.3 (CH₃, OCH₂CH₃ *maj.* + OCH₂CH₃ *min.*) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3244 (N–H), 1725 (C=O), 1641 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₆H₂₀NO₃ [M + H]⁺ 274.1437 found, 274.1436.



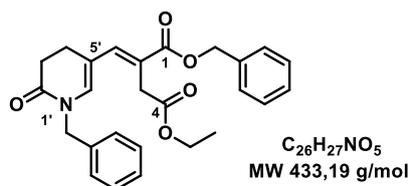
Ethyl 2-(1-benzyl-2-oxo-3-pyridyl)acetate (**3p**).

Compound **3p** was synthesized according to **G.P. A**, using the corresponding 2-pyridone **1p** (93 mg, 0.50 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 75/25 to 40/60 v/v) to give **3p** as a colourless oil (83 mg, 61%, (88% brsm)). *R_f* 0.4 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 5:5, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.36–7.26 (po, 6 H, H_{Ar} + H-6'), 7.22 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1 H, H-4'), 6.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H, H-5'), 5.15 (s, 2 H, NCH₂Ph), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.56 (s, 2 H, H-2), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.3 (C, C-1), 162.3 (C, C-2'), 138.4 (CH, C-6'), 136.5 (C, C_{Ar}), 136.2 (CH, C-4'), 129.0 (CH, CH_{Ar}), 128.3 (CH, CH_{Ar}), 128.1 (CH, CH_{Ar}), 126.9 (C, C-3'), 105.9 (CH, C-5'), 61.0 (CH₂, OCH₂CH₃), 52.4 (CH₂, NCH₂Ph), 36.5 (CH₂, C-2), 14.3 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 1730 (C=O), 1651 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₈NO₃ [M + H]⁺ 272.1281 found, 272.1280.



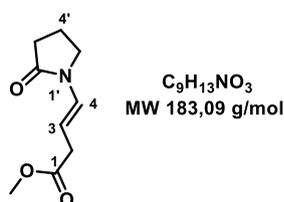
Ethyl 2-(1-benzyl-4-methoxy-6-methyl-2-oxo-3-pyridyl) acetate (**3q**).

Compound **3q** was prepared according to **G.P. A**, using the corresponding 2-pyridone **1q** (150 mg, 0.654 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (271 mg, 1.30 mmol), DLP (311 mg, 0.78 mmol) and EtOAc (2.2 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 75/25 to 40/60 v/v) to give **3q** as a colourless oil (80 mg, 39% (49% brsm)). *R_f* 0.25 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 5:5, v/v). M.p. 94–95 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.32–7.22 (po, 3 H, H_{Ar}), 7.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, H_{Ar}), 5.94 (s, 1 H, H-5'), 5.34 (s, 2 H, NCH₂Ph), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 3.61 (s, 2 H, H-2), 2.28 (s, 3 H, CH₃), 1.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.9 (C, C-1), 164.1 (C, C-2' or C-4'), 163.9 (C, C-4' or C-2'), 146.0 (C, C-6'), 136.7 (C, C_{Ar}), 128.7 (CH, CH_{Ar}), 127.2 (CH, CH_{Ar}), 126.4 (CH, CH_{Ar}), 105.1 (C, C-3'), 95.5 (C, C-5'), 60.4 (CH₂, OCH₂CH₃), 55.7 (CH₃, OCH₃), 47.2 (CH₂, NCH₂Ph), 29.6 (CH₂, C-2), 21.0 (CH₃, CH₃), 14.2 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2930 (C–H), 1732 (C=O), 1672 (C=O), 1644 (C=C), 1563 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₂NO₄ [M + H]⁺ 316.1543 found, 316.1546.



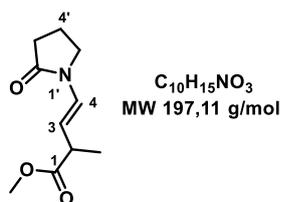
1-O-Benzyl 4-O-ethyl (2E)-2-[(1-benzyl-2-oxo-3,4-dihydropyridin-5-yl)methylene]butanedioate (3r).

Compound **3r** was synthesized according to **G.P. A**, using the corresponding enamide **1r** (348 mg, 1.0 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (420 mg, 2.0 mmol), DLP (478 mg, 1.2 mmol) and EtOAc (3.0 mL). The crude product was obtained as a single diastereomer. It was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 85/15 to 75/25 v/v) to give **3r** as a colourless oil (152 mg, 35%). *R_f* 0.5 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 6:4, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.41–7.11 (po, 11 H, H_{Ar} + H-6'), 6.50 (s, 1 H, C-5'-CH), 5.18 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.71 (s, 2 H, NCH₂Ph), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.46 (s, 2 H, H-3), 2.64 (s, 4 H, H-3' + H-4'), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.3 (C, C-4), 168.8 (C, C-2'), 167.6 (C, C-1), 140.6 (CH, C-6'), 136.6 (C, C_{Ar}), 136.3 (CH, C-5'-CH), 136.2 (C, C_{Ar}), 129.0 (CH, CH_{Ar}), 128.6 (CH, CH_{Ar}), 128.3 (CH, CH_{Ar}), 128.2 (CH, CH_{Ar}), 128.0 (CH, CH_{Ar}), 127.9 (CH, CH_{Ar}), 120.6 (C, C-2), 115.9 (C, C-5'), 66.9 (CH₂, OCH₂Ph), 61.1 (CH₂, OCH₂CH₃), 49.6 (CH₂, NCH₂Ph), 33.8 (CH₂, C-3), 31.0 (CH₂, C-3'), 23.4 (CH₂, C-4'), 14.2 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 1732 (C=O), 1682 (C=O), 1619 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₆H₂₈NO₅ [M + H]⁺ 434.1961 found, 434.1962.



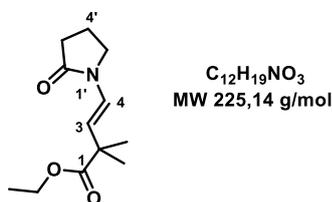
Methyl (E)-4-(2-oxopyrrolidinyl) but-3-enoate (3ab).

Compound **3ab** was prepared according to **G.P. A**, using the corresponding enamide **1a** (56 mg, 0.50 mmol), methyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate **3ab** (198 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by passage through SiO₂-column chromatography (petroleum ether/EtOAc 75/25 to 60/40 v/v) and was obtained as colourless oil (41 mg, 45%). *R_f* 0.1 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 6:4, v/v). M.p. < 40 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.98 (d, *J* = 14.5 Hz, 1 H, H-4), 5.02 (dt, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1 H, H-3), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 3.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H, H-5'), 3.11 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 2 H, H-2), 2.48 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3'), 2.18–2.06 (m, 2 H, H-4') ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.3 (C, CO), 172.5 (C, CO), 126.8 (CH, C-4), 103.4 (CH, C-3), 52.1 (CH₃, OCH₃), 45.3 (CH₂, C-5'), 35.4 (CH₂, C-2), 31.3 (CH₂, C-3'), 17.6 (CH₂, C-4') ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2952 (C-H), 1724 (C=O), 1686 (C=O), 1661 (C=C) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₉H₁₄NO₃ [M + H]⁺ 184.0968 found, 184.0966.



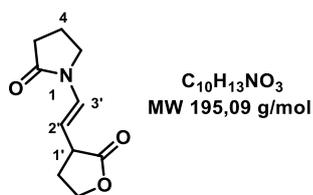
Ethyl (*E*)-2-methyl-4-(2-oxopyrrolidinyl) but-3-enoate (**3ac**).

Following **G.P. A**, the reaction was performed using the corresponding enamide **1a** (56 mg, 0.50 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylpropanoate (222 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by passage through SiO₂-column chromatography (petroleum ether/EtOAc 75/25 to 65/35 v/v) and was obtained as a colourless oil (79 mg, 72%). *R_f* 0.24 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 5:5, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 6.99 (d, *J* = 14.5 Hz, 1 H, H-4), 5.02 (dd, *J* = 14.5, 8.4 Hz, 1 H, H-3), 4.13 (qd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, H-5'), 3.22–3.11 (m, 1 H, H-2), 2.48 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H-3'), 2.14–2.05 (m, 2 H, H-4'), 1.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 175.0 (C, CO), 173.3 (C, CO), 125.0 (CH, C-4), 111.0 (CH, C-3), 60.8 (CH₂, OCH₂CH₃), 45.3 (CH₂, C-5'), 41.0 (CH, C-2), 31.3 (CH₂, C-3'), 18.3 (CH₃), 17.6 (CH₂, C-4'), 14.3 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₁H₁₈NO₃ [M + H]⁺ 212.1281 found, 212.1281.



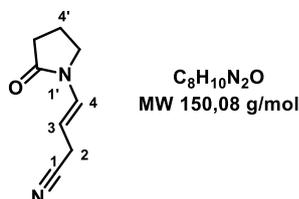
Ethyl (*E*)-2,2-dimethyl-4-(2-oxopyrrolidinyl) but-3-enoate (**3ad**).

Following **G.P. A**, the reaction was performed using the corresponding enamide **1a** (56 mg, 0.50 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanyl-2-methyl-propanoate (236 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude residue was purified through SiO₂-column chromatography (petroleum ether/EtOAc 75/25 to 65/35 v/v) to afford compound **3ad** (42 mg, 39%). *R_f* 0.14 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 5:5, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 6.97 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H, H-4), 5.17 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H, H-3), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, H-5'), 2.49 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H-3'), 2.17–2.01 (m, 2 H, H-4'), 1.35 (s, 6 H, 2 × CH₃), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 176.6 (C, CO), 173.3 (C, CO), 123.1 (CH, C-4), 116.9 (CH, C-3), 60.9 (CH₂, OCH₂CH₃), 45.3 (CH₂, C-5'), 43.0 (C, C-2), 31.4 (CH₂, C-3'), 25.6 (CH₃), 25.6 (CH₃), 17.5 (CH₂, C-4'), 14.2 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2926 (C–H), 1731 (C=O), 1683 (C=O), 1515 (C=C) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₂H₂₀NO₃ [M + H]⁺ 226.1437 found, 226.1434.



1-[(E)-2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl) vinyl] pyrrolidin-2-one (**3ag**).

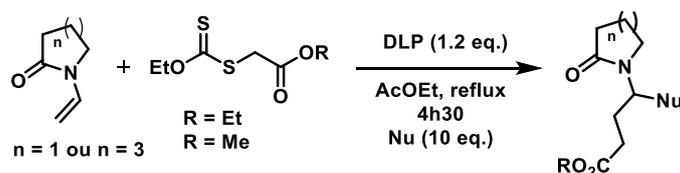
The reaction was performed according to **G.P. A**, using the corresponding enamide **1a** (56 mg, 0.50 mmol), *O*-ethyl (2-oxotetrahydrofuran-3-yl) sulfanylmethanethioate **3ag** (207 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by passage through SiO₂-column chromatography (petroleum ether/EtOAc 50/50 to 25/75 v/v) and was isolated as a colourless oil (70 mg, 71%). *R_f* 0.1 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:3, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (d, *J* = 14.5 Hz, 1 H, H-3'), 5.01 (dd, *J* = 14.5, 6.9 Hz, 1 H, H-2'), 4.41 (td, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1 H, 0.5 × OCH₂), 4.24 (ddd, *J* = 10.3, 9.1, 6.3 Hz, 1 H, 0.5 × OCH₂), 3.59–3.46 (m, 2 H, H-5), 3.36–3.23 (m, 1 H, H-1'), 2.56–2.45 (po, 3 H, H-3 + 0.5 × OCH₂CH₂), 2.27–2.14 (m, 1 H, 0.5 × OCH₂CH₂), 2.16–2.08 (m, 2 H, H-4) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 177.8 (C, CO(O)), 173.4 (C, C-2), 127.0 (CH, C-3'), 105.9 (CH, C-2'), 66.7 (CH₂, OCH₂), 45.2 (CH₂, C-5), 40.9 (CH, C-1'), 31.2 (CH₂, C-3), 29.7 (CH₂, OCH₂CH₂), 17.6 (CH₂, C-4) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2919 (C–H), 1762 (C=O), 1683 (C=O), 1661 (C=C) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₀H₁₄NO₃ [M + H]⁺ 196.0968 found: 196.0967.



(E)-4-(2-oxopyrrolidinyl) but-3-enenitrile (**3ah**).

According to **G.P. A**, the reaction was performed, using the corresponding enamide **1a** (56 mg, 0.50 mmol), *O*-ethyl cyanomethylsulfanylmethanethioate **3ah** (162 mg, 1.0 mmol), DLP (239 mg, 0.60 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by passage through SiO₂-column chromatography (petroleum ether/EtOAc 60/40 to 40/60 v/v) and was isolated as a beige solid (45 mg, 60%). *R_f* 0.03 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 6:4, v/v). M.p. 75–78 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.13 (br d, *J* = 14.2 Hz, 1 H, H-4), 4.83 (dt, *J* = 14.2, 6.6 Hz, 1 H, H-3), 3.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, H-5'), 3.15 (dd, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 2 H, H-2), 2.50 (t, *J* = 8.2 Hz, 2 H, H-3'), 2.19–2.07 (m, 2 H, H-4') ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.5 (C, C-2'), 128.3 (CH, C-4), 117.9 (C, C-1), 98.9 (CH, C-3), 45.2 (CH₂, C-5'), 31.1 (CH₂, C-3'), 18.6 (CH₂, C-2 or C-4'), 17.6 (CH₂, C-4' or C-2) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2954 (C–H), 2240 (C≡N), 1690 (C=O), 1652 (C=C) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₈H₁₁N₂O [M + H]⁺ 151.0865 found, 151.0865.

General Procedure for the Radical Difunctionalisation of Enamides with Xanthates in Presence of a Nucleophile (G.P. B).

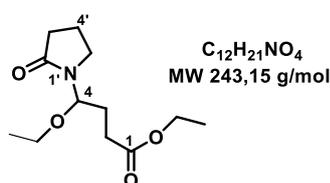


An oven-dried 2–5 mL microwave vial under argon atmosphere was charged with the enamide substrate (1.0 equiv., 0.33 M), related xanthate derivative (2.0 equiv., 0.66 M), ethyl acetate and a magnetic stir bar. The solution was degassed 3 times (vacuum/argon cycles), the reaction vessel was capped and it was placed in a pre-heated oil bath for 5 min at 90 °C. Next, the vial was uncapped and DLP (1.2 equiv.) followed by corresponding nucleophile (10 equiv.) were added. The vessel was sealed and the reaction mixture was heated at 78 °C for 4.5 h under argon atmosphere. After cooling to rt (ca. 20 °C), the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in dichloromethane and dry silica was added (approximately 10 times the mass of the sample). The solvents were evaporated *in vacuo* until the silica is dry and free-flowing and the coated support was packed on top of a silica gel column. The crude product was purified (SiO₂) to give the desired dialkylated enamide compound in moderate to good yield.

General procedure C (G.P. C).

Alternatively, after solvent concentration in **G.P. B** and **G.P. C**, addition of cold acetonitrile could be performed at 0 °C, leaving decomposition products from DLP undissolved. The precipitate was filtered through a sintered glass Büchner funnel and the mother liquor was recovered. Then, the acetonitrile was removed by rotary evaporation and the product residue was purified further by flash SiO₂–column chromatography.

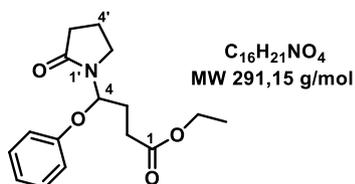
Difunctionalisation of Enamides **1a** or **1b** with Xanthates **2a** or **2b** in Presence of Nucleophile (G.P. B).



Ethyl 4-ethoxy-4-(2-oxopyrrolidinyl) butanoate (**5a**).

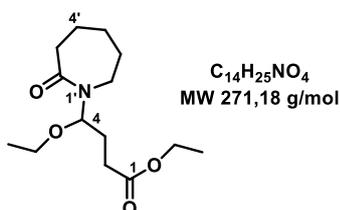
According to **G.P. B**, the reaction was performed using the corresponding enamide **1a** (56 mg, 0.5 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1 mmol), DLP (239 mg, 0.6 mmol), EtOH (300 μL , 5 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 70:30 to 60:40, v/v) to provide **5a** as a yellow oil (26 mg, 51%). R_f 0.2 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 5:5, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.30–5.21 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1 H, H-4), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, (OC)OCH₂CH₃), 3.46–3.27 (po, 4 H, OCH₂CH₃ + H-5'), 2.48–2.37 (po, 3 H, H-2a + H-3'), 2.33–2.22 (m, 1 H, H-2b), 2.12–1.94 (po, 3

H, H-4' + H-3a), 1.88–1.77 (m, 1 H, H-3b), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, (OC)OCH₂CH₃), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 176.0 (C, C-2'), 172.9 (C, C-1), 80.4 (CH, C-4), 63.6 (CH₂, OCH₂CH₃), 60.6 (CH₂, (OC)OCH₂CH₃) 41.2(CH₂, C-5'), 31.7 (CH₂, C-3'), 30.3 (CH₂, C-2), 28.1 (CH₂, C-3), 18.4 (CH₂, C-4'), 15.0 (CH₃, (OC)OCH₂CH₃), 14.3 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₂H₂₁NNaO₄ [M + Na]⁺ 266.1362 found, 266.1361.



Ethyl 4-(2-oxopyrrolidinyl)-4-phenoxy-butanoate (5b).

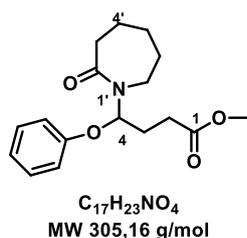
According to **G.P. B**, the reaction was performed using the corresponding enamide **1a** (56 mg, 0.5 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1 mmol), DLP (239 mg, 0.6 mmol), phenol (470 mg, 5 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 80:20 to 70:30, v/v) to give **5b** as a yellow oil (60 mg, 40%). R_f 0.27 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H, H_{Ar}), 6.99–6.94 (po, 3 H, H_{Ar}), 6.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 1 H, H-4), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.45–3.39 (m, 1H, H-5'a), 3.32–3.27 (m, 1 H, H-5'b), 2.55–2.25 (po, 5 H, H-3' + H-3a + H-2), 2.15–1.80 (po, 3 H, H-4' + H-3b), 1.26 (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 175.6 (C, CO), 172.7 (C, CO), 155.9 (C, C_{Ar}), 129.8 (CH, CH_{Ar}), 121.9 (CH, CH_{Ar}), 115.7 (CH, CH_{Ar}), 78.3 (CH, C-4), 60.8 (CH₂, OCH₂CH₃), 41.3 (CH₂, C-5'), 31.3 (CH₂, C-2), 29.9 (CH₂, C-3'), 28.0 (CH₂, C-3), 18.1 (CH₂, C-4'), 14.2 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 1740$ (C=O), 1603 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₆H₂₁NNaO₄ [M + Na]⁺ 314.1356 found, 314.1362.



Ethyl 4-ethoxy-4-(2-oxoazepanyl) butanoate (5c).

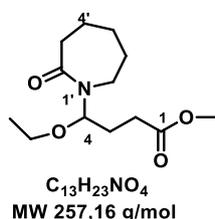
According to **G.P. B**, the reaction was performed using the corresponding enamide **1n** (100 mg, 0.71 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (300 mg, 1.44 mmol), DLP (342 mg, 0.86 mmol), EtOH (41 μ L, 7.2 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 80:20 to 70:30, v/v) to afford **5c** as a yellow oil (121 mg, 63%). R_f 0.25 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.70–5.65 (dd, $J = 7.5, 6.0$ Hz, 1 H, H-4), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.55–3.15

(po, 4 H, OCH₂CH₃ + H-7'), 2.63–2.20 (po, 4 H, H-3' + H-2), 2.05–1.90 (m, 1 H, H-3a), 1.90–1.50 (po, 7 H, H-4' + H-5' + H-6'+H-3b), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 177.0 (C, CO), 173.1 (C, CO), 81.4 (CH, C-4), 63.7 (CH₂, OCH₂CH₃), 60.6 (CH₂, OCH₂CH₃), 41.5 (CH₂, C-7'), 38.0 (CH₂, C-3'), 30.5 (CH₂, C-2), 30.3 (CH₂, C-5' or C-6'), 29.4 (CH₂, C-6' or C-5'), 28.6 (CH₂, C-3), 23.8 (CH₂, C-4'), 15.1 (CH₃, OCH₂CH₃), 14.3 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 1735 (C=O), 1645 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₄H₂₆NO₄ [M + H]⁺ 272.1853 found, 272.1856; *m/z* calcd. for C₁₄H₂₅NNaO₄ [M + Na]⁺ 294.1676 found, 294.1675.



Methyl 4-(2-oxoazepanyl)-4-phenoxy-butanoate (5d).

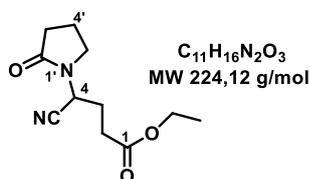
According to **G.P. B**, the reaction was performed using the corresponding enamide **1n** (100 mg, 0.71 mmol), methyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (277 mg, 1.42 mmol), DLP (342 mg, 0.86 mmol), phenol (671 mg, 7.2 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 80:20 to 70:30, v/v) to provide **5d** as a yellow oil (120 mg, 55%). *R_f* 0.25 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H_{Ar}), 6.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, H_{Ar}), 6.91 (br d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H_{Ar}), 6.46 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H, H-4), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.40–3.20 (m, 2 H, H-7'), 2.58–2.45 (po, 3 H, H-2a + H-3'), 2.45–2.35 (m, 1 H, H-2b), 2.30–2.20 (m, 1 H, H-3a), 2.06–1.97 (m, 1 H, H-3b), 1.70–1.50 (po, 5 H, H-4' + H-5' + H-6'a), 1.31–1.21 (m, 1 H, H-6'b) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 176.4 (C, CO), 173.3 (C, CO), 156.3 (C, C_{Ar}), 129.7 (CH, CH_{Ar}), 121.7 (CH, CH_{Ar}), 115.3 (CH, CH_{Ar}), 79.6 (CH, C-4), 51.9 (CH₃, OCH₃), 41.9 (CH₂, C-7'), 37.8 (CH₂, C-3'), 30.1 (CH₂, C-5'), 29.9 (CH₂, C-2), 28.9 (CH₂, C-6'), 28.6 (CH₂, C-3), 23.4 (CH₂, C-4') ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 1739 (C=O), 1645 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₄NO₄ [M + H]⁺ 306.1698 found, 306.1699; *m/z* calcd. for C₁₇H₂₃NNaO₄ [M + Na]⁺ 328.1519 found 328.1519.



Methyl 4-ethoxy-4-(2-oxoazepanyl) butanoate (5e).

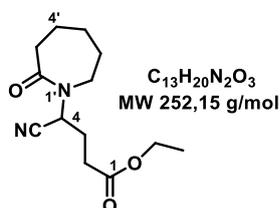
According to **G.P. B**, the reaction was performed using the corresponding enamide **1n** (100 mg, 0.71 mmol), methyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (277 mg, 1.42 mmol), DLP (342 mg, 0.86 mmol), EtOH (400 μL, 7.2 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified

by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 80:20 to 70:30, v/v) to provide **5e** as a yellow oil (100 mg, 54%). *R_f* 0.3 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.69–5.65 (m, 1 H, H-4), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 3.48–3.16 (po, 4 H, H-7' + OCH₂CH₃), 2.62–2.36 (m, 3 H, H-3' + H-2a), 2.36–2.21 (m, 1 H, H-2b), 2.04–1.90 (m, 1 H, H-3a), 1.99–1.48 (m, 7 H, H-4' + H-5' + H-6' + H-3b), 1.15 (t, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 177.0 (C, CO), 173.6 (C, CO), 82.4 (CH, C-4), 63.7 (CH₂, OCH₂CH₃), 51.8 (CH₃, OCH₃), 41.4 (CH₂, C-7'), 37.9 (CH₂, C-3'), 30.3 (CH₂, C-2), 30.3 (CH₂, C-6' or C-5'), 29.4 (CH₂, C-5' or C-6'), 28.7 (CH₂, C-3), 23.8 (CH₂, C-4'), 15.1 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 1727 (C=O), 1688 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₃H₂₄NO₄ [M + H]⁺ 258.1698 found, 258.1699; *m/z* calcd. for C₁₃H₂₃NaNO₄ [M + Na]⁺ 280.1517 found 280.1519.



Ethyl 4-cyano-4-(2-oxopyrrolidinyl) butanoate (**5g**).

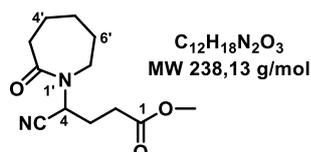
According to **G.P. B**, the reaction was performed using the corresponding enamide **1a** (56 mg, 0.5 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (210 mg, 1 mmol), DLP (239 mg, 0.6 mmol), TMSCN (625 μl, 5 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 80:20 to 70:30, v/v) to provide **5g** as a yellow oil (50 mg, 40%). *R_f* 0.3 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H-4), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.54–3.37 (m, 2 H, H-5'), 2.46–2.25 (po, 4 H, H-2 + H-3'), 2.25–1.90 (po, 4 H, H-4' + H-3), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 174.8 (C, CO), 171.3 (C, CO), 116.4 (C, CN), 61.9 (CH₂, OCH₂CH₃), 43.4 (CH, C-4), 42.1 (CH₂, C-5'), 30.2 (CH₂ C-3' or C-2), 29.9 (CH₂, C-2 or C-3'), 26.3 (CH₂, C-3), 17.7 (CH₂, C-4'), 14.1 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 1750 (C=O), 1640 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₁H₁₇N₂O₃ [M + H]⁺ 225.1232 found, 225.1233; *m/z* calcd. for C₁₁H₁₆N₂NaO₃ [M + Na]⁺ 247.121052 found, 247.121053.



Ethyl 4-cyano-4-(2-oxoazepan-1-yl) butanoate (**5h**).

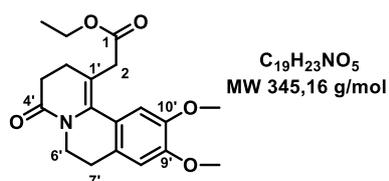
According to **G.P. B**, the reaction was performed using the corresponding enamide **1n** (100 mg, 0.71 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (300 mg, 1.44 mmol), DLP (342 mg, 0.86 mmol), TMSCN (900 μL, 7.2 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 80:20 to 70:30, v/v) to give **5h** as a yellow oil (100 mg, 55%). *R_f* 0.2 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.66 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H-4), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 2 H,

H-7'), 2.65–2.49 (m, 2 H, H-3'), 2.49–2.31 (m, 2 H, H-2), 2.23–2.11 (m, 1 H, H-3a), 2.10–1.98 (m, 1 H, H-3b), 1.90–1.62 (po, 6 H, H-4' + H-5' + H-6'), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 175.6 (C, CO), 171.7 (C, CO), 117.7 (C, CN), 61.1 (CH₂, OCH₂CH₃), 46.1 (CH₂, C-7'), 45.0 (CH, C-4), 36.9 (CH₂, C-3'), 30.3 (CH₂, C-2), 29.9 (CH₂, C-6' or C-5'), 28.8 (CH₂, C-5' or C-6'), 27.0 (CH₂, C-3), 23.2 (CH₂, C-4'), 14.3 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 1739$ (C=O), 1654 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₃H₂₁N₂O₃ [M + H]⁺ 253.1547 found, 253.1546; m/z calcd. for C₁₃H₂₀N₂NaO₃ [M + Na]⁺ 275.1367 found, 275.13766.



Methyl 4-cyano-4-(2-oxoazepanyl) butanoate (5i).

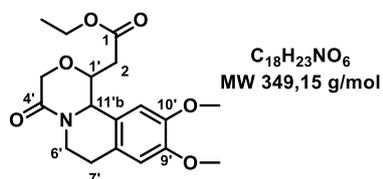
According to **G.P. B**, the reaction was performed using the corresponding enamide **1n** (100 mg, 0.71 mmol), methyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (277 mg, 1.42 mmol), DLP (342 mg, 0.86 mmol), TMSCN (900 μ L, 7.2 mmol) and EtOAc (1.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 80:20 to 70:30, v/v) to provide **5i** as a yellow oil (90 mg, 52%). R_f 0.25 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, H-4), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.48 (m, 2 H, H-7'), 2.62–2.47 (m, 2 H, H-3'), 2.46–2.28 (m, 2 H, H-2), 2.21–2.10 (m, 1 H, H-3a), 2.09–1.97 (m, 1 H, H-3b), 1.81 (po, 6 H, H-4' + H-5' + H-6') ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 175.6 (C, CO), 172.1 (C, CO), 117.6 (C, CN), 52.1 (CH₃, OCH₃), 46.0 (CH₂, C-7'), 44.9 (CH, C-4), 36.8 (CH₂, C-3'), 29.9 (CH₂, C-5' or C-2), 29.8 (CH₂, C-2 or C-5'), 28.7 (CH₂, C-6'), 27.0 (CH₂, C-3), 23.2 (CH₂, C-4') ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 1735$ (C=O), 1652 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₂H₁₉N₂O₃ [M + H]⁺ 239.1388 found, 239.1390; m/z calcd. for C₁₂H₁₈N₂NaO₃ [M + Na]⁺ 261.1208 found, 261.1209.



Ethyl 2-(9,10-dimethoxy-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[a]quinoliziny)l acetate (5j).

The titled compound was prepared according to **G.P. B**, using the corresponding enamide **1s** (500 mg, 1.8 mmol), ethyl 2-ethoxycarbothioylsulfanylacetate (749mg, 3.6 mmol), DLP (861 mg, 2.16 mmol), EtOH (1.04 mL, 18.0 mmol) and EtOAc (3.6 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 80:20 to 70:30, v/v) to provide **5j** as a yellow oil (186 mg, 30%). R_f 0.6 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (s, 1 H, H_{Ar}), 6.68 (s, 1 H, H_{Ar}), 4.15 (q, $J = 7.1$, 2 H, OCH₂CH₃), 3.90–3.85 (t, 2 H, $J = 6.2$ Hz, H-6'), 3.95 (s, 3 H, OCH₃), 3.93 (s, 3 H, OCH₃), 3.37 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, H-3'), 2.93 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H, H-7'), 2.75–2.66 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, H-2'), 1.28–1.23 (m, 5 H, H-2 + OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 175.6 (C, CO), 173.0 (C, CO), 165.7 (C, C=C), 153.6

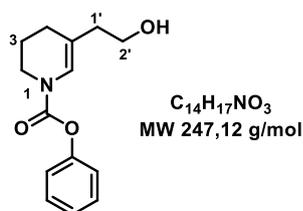
(C, C^{IV}), 148.6 (C, C^{IV}), 134.9 (C, C^{IV}), 121.4 (C, C_{Ar}), 111.2 (CH, CH_{Ar}), 109.4 (CH, CH_{Ar}), 60.7 (CH₂, OCH₂CH₃), 56.3 (CH₃, OCH₃), 56.3 (CH₃, OCH₃), 42.4 (CH₂, C-6'), 34.7 (CH₂, C-3'), 29.7 (CH₂, C-2'), 29.7 (CH₂, C-2), 28.0 (CH₂, C-7'), 14.4 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 1726 (C=O), 1688 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₇H₂₂NO₆ [M - C₂H₅ + H₃O⁺ + H]⁺ 336.1443 found, 336.1444; m/z calcd. for C₁₇H₂₁NNaO₆ [M - C₂H₅ + H₃O⁺ + Na]⁺ 358.1261 found, 358.1261.



Trans- Ethyl 2-(9,10-dimethoxy-4-oxo-1,6,7,11b-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-a]isoquinolinyl)acetate (5k).

An oven-dried round-bottomed flask under argon atmosphere was charged with compound **3g** (33 mg, 0.060 mmol, *cis:trans* 45:55), dry CH₂Cl₂ (1.0 mL) and a magnetic stir bar. Trifluoroacetic acid (10 μ L, 0.14 mmol) was then added and the solution mixture was stirred at rt for 18 h. Next, the solution was diluted (CH₂Cl₂) and the organic phase was washed with aqueous NaHCO₃ and brine. The organic phase was dried (MgSO₄), filtered through a cotton plug and evaporated under reduced pressure. The crude product was obtained as a single diastereomer; purification of which (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 85/15 to 75/25) afforded *trans*-**5k** as a white solid (11 mg, 52%). R_f 0.2 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 3:7, v/v). M.p. 110–112 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.75 (s, 1 H, H_{Ar}), 6.70 (s, 1 H, H_{Ar}), 4.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-11'b), 4.48–4.42 (m, 1 H, H-6'a), 4.38 (d, *J* = 16.7 Hz, 1 H, H-3'a), 4.25–4.16 (po, 4 H, H-1' + H-3'b + OCH₂CH₃), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 3.09–2.99 (m, 1 H, H-6'b), 2.95–2.87 (po, 2 H, H-7'a + H-2a), 2.79 (dd, *J* = 15.6, 7.9 Hz, 1 H, H-2b), 2.76–2.67 (dt, *J* = 15.8, 4.8 Hz, 1 H, H-7'b), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 170.5 (C, CO), 166.7 (C, CO), 148.7 (C, C_{Ar}), 147.7 (C, C_{Ar}), 130.1 (C, C_{Ar}), 124.2 (C, C_{Ar}), 112.0 (CH, CH_{Ar}), 109.6 (CH, CH_{Ar}), 75.1 (CH, C-1'), 67.5 (CH₂, C-3'), 61.3 (CH₂, OCH₂CH₃), 58.2 (CH, C-11'b), 56.3 (CH₃, OCH₃), 56.1 (CH₃, OCH₃), 40.5 (CH₂, C-6'), 38.8 (CH₂, C-2), 28.9 (CH₂, C-7'), 14.3 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2979 (C–H), 2939 (C–H), 1717 (C=O), 1636 (C=O), 1522 (C=C) cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₈H₂₄NO₆ [M + H]⁺ 350.1598 found, 350.1601.

Synthesis of Alcool 6.

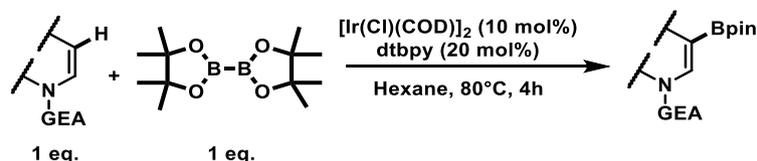


Phenyl 5-(2-hydroxyethyl)-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylate (6).

An oven-dried round-bottomed flask under argon atmosphere was charged with ester **3h** (55 mg, 0.19 mmol), anhydrous THF (1.5 mL) and a magnetic stir bar. The solution was cooled to

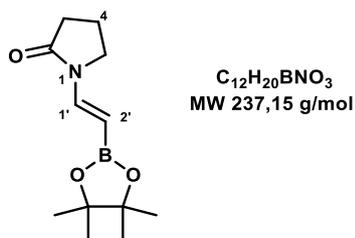
0 °C (ice-water bath) and LiAlH₄ (80 mg, 11 equiv) was added portionwise. The mixture was stirred at rt for 16 h and then heated under reflux for 3 h (reaction monitored by TLC using EP/EtOAc 5/5 as eluent). After cooling at 0 °C (ice-water bath), the mixture was then hydrolysed (H₂O, 0.5 mL), the suspension was filtered through a pad of celite® and the cake rinsed with CH₂Cl₂. Next, the aqueous phase was discarded, the organic layer was dried (MgSO₄), filtered through a cotton plug and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) to give **45** as a 6:4 mixture of rotamers (colourless oil, 31 mg, 66%). *R_f* 0.36 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 6:4, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H, H_{Ar} *maj.* + H_{Ar} *min.*), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, H_{Ar} *maj.* + H_{Ar} *min.*), 7.13 (br s, 0.56 H, H_{Ar} *maj.* + H_{Ar} *min.*), 6.89 (br s, 0.6 H, H-6 *maj.*), 6.82 (br s, 0.4 H, H-6 *min.*), 3.85–3.60 (m, 4 H, H-2 *maj.* + H-2 *min.* + H-2' *maj.* + H-2' *min.*), 2.30 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H, H-1' *maj.* + H-1' *min.*), 2.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H-4 *maj.* + H-4 *min.*), 1.93 (p, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H-3 *maj.* + H-3 *min.*), 1.55 (br s, 1 H, OH *maj.* + OH *min.*) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 152.2 (C, CO *min.*), 151.7 (C, CO *maj.*), 151.3 (C, C_{Ar} *maj.*), 151.2 (C, C_{Ar} *min.*), 129.5 (CH, CH_{Ar} *maj.* + CH_{Ar} *min.*), 125.6 (CH, CH_{Ar} *maj.* + CH_{Ar} *min.*), 122.3 (CH, C-6 *min.*), 122.0 (CH, C-6 *maj.*), 121.8 (CH, CH_{Ar} *maj.*) 121.8 (CH, CH_{Ar} *min.*), 116.7 (C, C-5 *min.*), 116.1 (C, C-5 *maj.*), 60.7 (CH₂, C-2' *min.*), 60.6 (CH₂, C-2' *maj.*), 42.7 (CH₂, C-2 *min.*), 42.2 (CH₂, C-2 *maj.*), 38.7 (CH₂, C-1' *maj.*), 38.6 (CH₂, C-1' *min.*), 25.0 (CH₂, C-4 *maj.*), 24.9 (CH₂, C-4 *min.*), 21.9 (CH₂, C-3 *min.*), 21.7 (CH₂, C-3 *maj.*) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3112 (br, O–H), 2933 (C–H), 1715 (C=O), 1260 (O–H), 1043 (C–OH) cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₈NO₃ [M + H]⁺ 248.1281 found, 248.1279.

General Procedure for the β-C(sp²)-H borylation of Enamides (G.P.D).



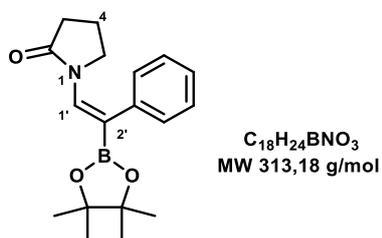
Under an argon atmosphere, an oven-dried vial was charged with enamide **1** (0.43 mmol, 1.0 equiv.), [Ir(cod)(Cl)]₂ (28.9 mg, 4.3 × 10⁻⁵ mol, 10 mol%), dtbpy (ca. 23.1 mg, 8.6 × 10⁻⁵ mol, 20 mol%), B₂pin₂ (109.2 mg, 0.43 mmol, 1 equiv.), dry hexane (2 mL) and a magnetic stir bar. The solution was degassed 3 times (vacuum/argon cycles), the reaction vessel was capped with a teflon pressure cap and it was placed in a pre-heated aluminium block at 80 °C. The reaction mixture was subsequently stirred at this temperature for 4 h. After cooling to r.t. (ca. 20 °C), the solvent was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified through SiO₂-column chromatography to give the desired borylated derivative .

β-C(sp²)-H borylation of Enamides Through G.P.D.



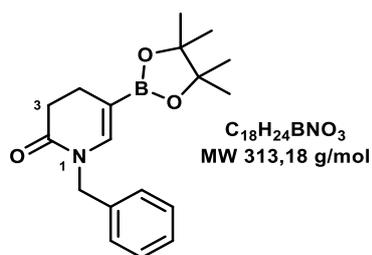
1-[(E)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl]pyrrolidin-2-one (7).

The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **7** as a yellow oil (71 mg, 70%). $R_f = 0.7$ (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.70 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H-1'), 4.56 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H-2'), 3.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-5), 2.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-3), 2.11 (p, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-4), 1.26 (s, 12H, 2 \times C(CH₃)₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.5 (C, CO), 139.8 (CH, C-1'), 83.0 (C, 2 \times C(CH₃)₂), 44.5 (CH₂, C-5), 31.4 (CH₂, C-3), 24.7 (CH₃, 2 \times C(CH₃)₂), 17.4 (CH₂, C-4) ppm. ¹¹B NMR (80 MHz, CDCl₃): 30.1 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2976, 1637, 1459, 1382, 1259, 1140$ cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₂H₂₁BNO₃ [M + H]⁺ 238.1611 found, 238.1609. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₂H₂₀BNNaO₃ [M + Na]⁺ 260.1428 found 260.1428.



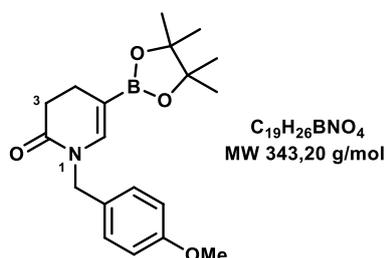
1-[(Z)-2-phenyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl]pyrrolidine-2-one (8).

The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 9:1, v/v) to give compound **8** as a white solid (90 mg, ca. 67%). $R_f = 0.5$ (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.60 (s, 1H, H-1'), 7.34 – 7.20 (p.o., 3H, H_{Ar}), 7.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 2.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5), 2.36 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-3), 1.89 – 1.75 (m, 2H, H-4), 1.24 (s, 12H, 2 \times C(CH₃)₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 175.9 (C, CO), 139.3 (C, C_{Ar}), 134.5 (CH, C-1'), 129.9 (CH, 2 \times CH_{Ar}), 127.6 (CH, 2 \times CH_{Ar}), 126.3 (CH, CH_{Ar}), 83.7 (C, 2 \times C(CH₃)₂), 48.3 (CH₂, C-5), 30.5 (CH₂, C-3), 24.9 (CH₃, 2 \times C(CH₃)₂), 19.0 (CH₂, C-4) ppm. ¹¹B NMR (80 MHz, CDCl₃): δ 31.0 ppm. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₂H₁₃BNO₂ [M + H]⁺ 214.1034 found, 214.1036.



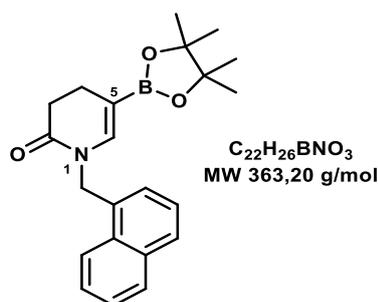
1-Benzyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydropyridin-2-one (9).

The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **9** as a white solid (ca. 81 mg, 60%). *R_f* = 0.6 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). M.p. 82 – 84 °C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.49 – 7.11 (p.o., 5H, H_{Ar}), 6.73 (br t, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-6), 4.71 (s, 2H, NCH₂), 2.67 – 2.34 (p.o., 4H, H-3, H-4), 1.24 (s, 12H, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃/TMS): δ 170.7 (C, CO), 141.1 (CH, C-6), 137.4 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH, 2 × CH_{Ar}), 127.6 (CH, 2 × CH_{Ar}), 127.5 (CH, CH_{Ar}), 83.5 (C, 2 × C(CH₃)₂), 49.5 (CH₂, NCH₂), 31.5 (CH₂, C-3), 24.9 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂), 21.5 (CH₂, C-4) ppm. ¹¹B NMR (80 MHz, CDCl₃/TMS): δ 30.4 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ 2975, 1636, 1331, 1302, 1241, 1155, 1139, 835 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₅BNO₃ [M + H]⁺ 314.1922 found, 314.1922. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₄BNNaO₃ [M + Na]⁺ 336.1742 found 336.1741.



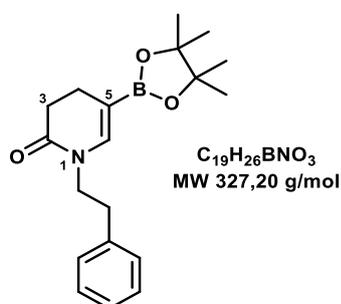
1-[(4-methoxyphenyl) methyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydropyridin-2-one (10).

The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **10** as a white solid (59 mg, 40%). *R_f* = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). M.p. 88 – 90°C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.72 (s, 1H, H-6), 4.64 (s, 2H, NCH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.55 – 2.35 (p.o., H-3, H-4) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (C, CO), 159.2 (C, C_{Ar}), 141.0 (CH, C-6), 129.7 (C, C_{Ar}), 129.1 (CH, 2 × CH_{Ar}), 114.2 (CH, 2 × CH_{Ar}), 83.5 (C, 2 × C(CH₃)₂), 55.4 (CH₃, OCH₃), 49.0 (CH₂, NCH₂), 31.5 (CH₂, C-3), 24.9 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂), 21.5 (CH₂, C-4) ppm. ¹¹B NMR (80 MHz, CDCl₃): 30.4 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2976, 1639, 1385, 1247, 1115, 858 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₇BNO₄ [M + H]⁺ 344.2031 found, 344.2028. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₆BNNaO₄ [M + Na]⁺ 366.1850 found 366.1847.



1-(1-naphthylmethyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydropyridin-2-one (11).

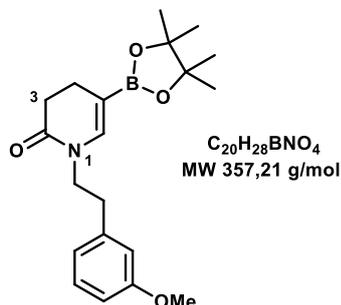
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **11** as a white solid (98 mg, 63%). $R_f = 0.7$ (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). M.p. 100 – 102°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.57 – 7.46 (p.o., 2H, H_{Ar}), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.33 – 7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 6.72 (s, 1H, H-6), 5.21 (s, 2H, NCH₂), 2.61 (br t, $J = 7.9$ Hz, H-3), 2.45 (br t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-4), 1.21 (s, 12H, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃/TMS): δ 170.7 (C, CO), 140.6 (CH, C-6), 133.9 (C, C_{Ar}), 132.3 (C, C_{Ar}), 131.3 (C, C_{Ar}), 128.9 (CH, CH_{Ar}), 128.4 (CH, CH_{Ar}), 126.6 (CH, CH_{Ar}), 126.0 (CH, CH_{Ar}), 125.5 (CH, CH_{Ar}), 125.2 (CH, CH_{Ar}), 123.3 (CH, CH_{Ar}), 83.5 (C, 2 × C(CH₃)₂), 46.9 (CH₂, NCH₂), 31.6 (CH₂, C-3), 24.9 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂), 21.5 (CH₂, C-4) ppm. ¹¹B NMR (80 MHz, CDCl₃): 31.2 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2928, 1677, 1361, 1260, 1177, 1098, 941, 831$ cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₂H₂₇BNO₃ [M + H]⁺ 364.2085 found, 364.2079. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₂H₂₆BNNaO₃ [M + Na]⁺ 386.1904 found, 386.1898.



1-(2-phenylethyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydropyridin-2-one (12).

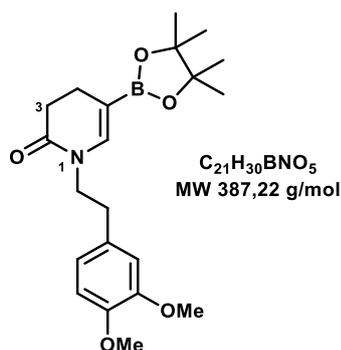
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **12** as a yellow oil (98 mg, 70%). $R_f = 0.7$ (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.32 – 7.17 (m, 5H, H_{Ar}), 6.60 (s, 1H, H-6), 3.73 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, NCH₂), 2.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH₂Ph), 2.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-3), 2.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-4), 1.26 (s, 12H, 2 × C(CH₃)₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃/TMS): δ 170.5 (C, CO), 141.4 (CH, C-6), 138.6 (C, C_{Ar}), 129.0 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.6 (CH, 2 × CH_{Ar}), 126.6 (CH, CH_{Ar}), 83.5 (C, 2 × C(CH₃)₂), 48.4 (CH₂, NCH₂), 35.2 (CH₂, NCH₂CH₂), 31.5 (CH₂, C-3), 24.9 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂), 21.4 (CH₂, C-4) ppm. ¹¹B NMR (193 MHz, CDCl₃): 25.1 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2977, 1625, 1385, 1296, 1078, 983, 853$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{19}H_{27}BNO_3$ $[M + H]^+$ 328.2080 found, 328.2079. HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{19}H_{26}BNNaO_3$ $[M + Na]^+$ 350.1903 found, 350.1898.



1-[2-(3-methoxyphenyl) ethyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydropyridin-2-one (13).

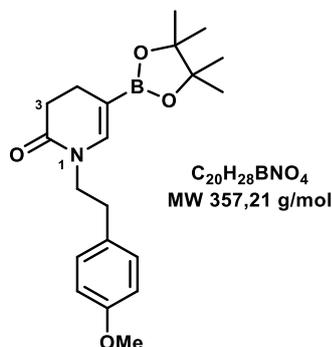
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **13** as a yellow oil (80 mg, 52%). $R_f = 0.7$ (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3/TMS$): δ 7.25 – 7.12 (m, 1H, H_{Ar}), 6.88 – 6.67 (p.o., 3H, H_{Ar}), 6.60 (br s, 1H, H-6), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.72 – 3.60 (m, 2H, NCH_2CH_2), 2.94 – 2.71 (m, 2H, NCH_2CH_2), 2.53 – 2.40 (m, 2H, H-3), 2.39 – 2.23 (m, 2H, H-4), 1.26 (s, 12H, $2 \times C(CH_3)_2$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 170.5 (C, CO), 159.9 (C, C_{Ar}), 141.5 (CH, C-6), 140.2 (C, C_{Ar}), 129.6 (CH, CH_{Ar}), 121.4 (CH, CH_{Ar}), 114.5 (CH, CH_{Ar}), 112.3 (CH, CH_{Ar}), 83.5 (C, $2 \times C(CH_3)_2$), 55.3 (CH_3 , OCH_3), 48.3 (CH_2 , NCH_2CH_2), 35.3 (CH_2 , NCH_2CH_2), 31.5 (CH_2 , C-3), 24.9 (CH_3 , $2 \times C(CH_3)_2$), 21.4 (CH_2 , C-4) ppm. ^{11}B NMR (80 MHz, $CDCl_3$): 31.5 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2977, 1638, 1378, 1261, 1141, 1043, 853$ cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{20}H_{29}BNO_4$ $[M + H]^+$ 358.2179 found, 358.2184. HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{20}H_{28}BNNaO_4$ $[M + Na]^+$ 380.2001 found, 380.2004.



1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl) ethyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydropyridin-2-one (14).

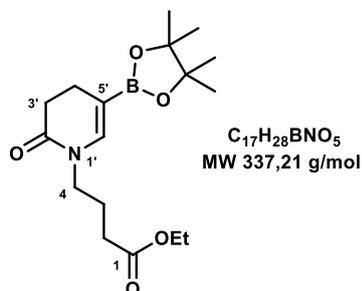
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **14** as a white solid (83 mg, 50%). $R_f = 0.7$ (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). M.p. 84 – 86°C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/TMS$): δ 6.76 (p.o., 3H, H_{Ar}), 6.61 (s, 1H, H-6), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.72 – 3.64 (m, 2H, NCH_2), 2.81 (dd, $J = 8.7, 6.7$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.50 – 2.29 (p.o., 4H, H-3, H-4), 1.26 (s, 12H, $2 \times C(CH_3)_2$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3/TMS$): δ 170.5 (C, CO),

149.1 (C, C_{Ar}), 147.8 (C, C_{Ar}), 141.5 (CH, C-6), 131.2 (C, C_{Ar}), 121.0 (CH, CH_{Ar}), 112.3 (CH, CH_{Ar}), 111.4 (CH, CH_{Ar}), 83.5 (C, 2 × C(CH₃)₂), 56.0 (CH₃, OCH₃), 56.0 (CH₃, OCH₃), 48.8 (CH₂, NCH₂CH₂), 34.8 (CH₂, NCH₂CH₂), 31.5 (CH₂, C-3), 24.9 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂), 21.4 (CH₂, C-4) ppm. ¹¹B NMR (193 MHz, CDCl₃/TMS): 29.9 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2977, 1632, 1382, 1337, 1233, 1252, 1116, 1027, 856 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₁H₃₁BNO₅ [M + H]⁺ 388.2296 found, 388.2290. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₁H₃₀BNNaO₅ [M + Na]⁺ 410.2113 found, 41.2109.



1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydropyridin-2-one (15).

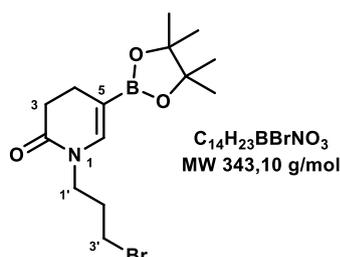
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **15** as a yellow oil (77 mg, ca. 50%). R_f = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.59 (s, 1H, H-6), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (br t, *J* = 7.0 Hz, 2H, NCH₂), 2.80 (br t, 2H, *J* = 7.0 Hz, NCH₂CH₂), 2.49 – 2.29 (p.o., 4H, H-3, H-4), 1.26 (s, 12H, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 170.5 (C, CO), 158.4 (C, C_{Ar}), 141.5 (CH, C-6), 130.6 (C, C_{Ar}), 130.0 (CH, 2 × CH_{Ar}), 114.1 (CH, 2 × CH_{Ar}), 83.5 (C, 2 × C(CH₃)₂), 55.4 (CH₃, OCH₃), 48.5 (CH₂, NCH₂), 34.4 (CH₂, NCH₂CH₂), 31.5 (CH₂, C-3), 24.9 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂), 21.4 (CH₂, C-4) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3272, 2943, 1603, 1458, 1334, 1264, 1154, 786 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₀H₂₉BNO₄ [M + H]⁺ 358.2186 found, 358.2184. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₀H₂₈BNNaO₄ [M + Na]⁺ 380.2007 found, 380.2003. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₀H₂₈BKNO₄ [M + K]⁺ 396.1740 found, 396.1743.



Ethyl 4-[2-oxo-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydropyridin-1-yl]butanoate (16).

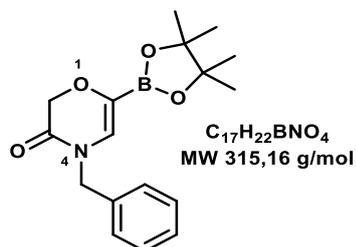
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **16** as a

yellow oil (58 mg, 40%). $R_f = 0.7$ (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 6.69 (s, 1H, H-6'), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-4), 2.53 – 2.27 (po, 6H, H-2, H-3', H-4'), 1.91 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3), 1.29–1.23 (po, 15H, 2 × C(CH₃)₂, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 173.0 (C, COO), 170.9 (C, CO), 141.2 (CH, C-6'), 83.5 (C, 2 × C(CH₃)₂), 60.6 (CH₂, OCH₂CH₃), 45.7 (CH₂, C-4'), 31.5 (CH₂, C-3'), 24.9 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂), 24.2 (CH₂, C-3), 21.4 (CH₂, C-4), 14.4 (CH₃, OCH₂CH₃) ppm. ¹¹B NMR (80 MHz, CDCl₃/TMS): 31.5 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2981, 1736, 1635, 1470, 1382, 1334, 1141, 979, 856$ cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₇H₂₉BNO₅ [M + H]⁺ 338.2132 found, 338.2133. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₇H₂₈BNNaO₅ [M + Na]⁺ 360.1951 found, 360.1953.



1-(3-bromopropyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydropyridin-2-one (17).

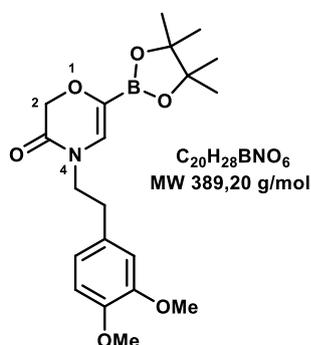
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **17** as a yellow oil (37 mg, 25%). $R_f = 0.8$ (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃/TMS): δ 6.71 (br s, 1H, H-6), 3.63 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-1'), 3.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-3'), 2.55 – 2.30 (p.o., 4H, H-3, H-4), 2.26 – 2.05 (m, 2H, H-2'), 1.27 (s, 12H, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃/TMS): δ 170.8 (C, CO), 141.3 (CH, C-6), 83.6 (C, 2 × C(CH₃)₂), 45.6 (CH₂, C-1'), 32.0 (CH₂, C-2'), 31.5 (CH₂, C-3), 30.4 (CH₂, C-3'), 24.9 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂), 21.4 (CH₂, C-4) ppm. ¹¹B NMR (80 MHz, CDCl₃/TMS): 29.7 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2939, 1651, 1350, 1233, 1027, 964$ cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₄H₂₃BBrNNaO₃ [M + Na]⁺ 366.0834 found, 366.0847.



4-Benzyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,4-oxazin-3-one (18).

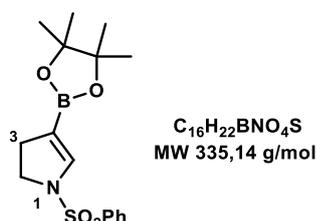
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **18** as a yellow oil (76 mg, 56%). $R_f = 0.7$ (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.39 – 7.26 (p.o., 5H, H_{Ar}), 6.27 (s, 1H, H-5), 4.71 (s, 2H, NCH₂), 4.49 (s, 2H, H-2), 1.27 (s, 12H, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 163.8 (C, CO), 136.1 (C, C_{Ar}), 129.0 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.0 (CH, CH_{Ar}), 127.9 (CH, 2 × CH_{Ar}), 122.5 (CH, C-5), 84.6 (C, 2 × C(CH₃)₂), 67.4

(CH₂, C-2) 48.6 (CH₂, NCH₂), 24.8 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹¹B NMR (193 MHz, CDCl₃): 25.2 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2947, 1667, 1381, 1260, 1177, 1098, 941, 831 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₇H₂₃BNO₄ [M + H]⁺ 316.1719 found, 316.1715. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₇H₂₂BNNaO₄ [M + Na]⁺ 338.1534 found, 338.1534.



4-[2-(3,4-dimethoxyphenyl) ethyl]-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,4-oxazin-3-one (19).

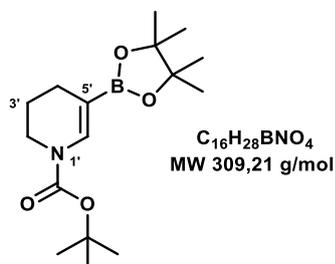
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **19** as a yellow oil (82 mg, 49%). *R_f* = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃/TMS): δ 6.88 – 6.63 (p.o., 3H, H_{Ar}), 6.19 (s, 1H, H-5), 4.40 (s, 2H, H-2), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.75 – 3.61 (m, 2H, NCH₂), 2.91 – 2.73 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.29 (s, 12H, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 163.4 (C, CO), 145.1 (C, C_{Ar}), 130.5 (C, C_{Ar}), 123.2 (CH, C-6), 121.0 (CH, CH_{Ar}), 112.3 (CH, CH_{Ar}), 111.5 (CH, CH_{Ar}), 84.6 (C, 2 × C(CH₃)₂), 67.4 (CH₂, C-2), 56.0 (CH₃, OCH₃), 56.0 (CH₃, OCH₃), 47.7 (CH₂, NCH₂), 34.4 (CH₂, NCH₂CH₂), 24.8 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂) ppm. IR (neat) : $\tilde{\nu}$ = 2977, 1638, 1378, 1261, 1141, 1043, 856 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₀H₂₉BNO₆ [M + H]⁺ 390.2084 found, 390.2082. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₀H₂₈BNNaO₆ [M + Na]⁺ 412.1903 found, 412.1902.



1-(benzenesulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydropyrrole (20).

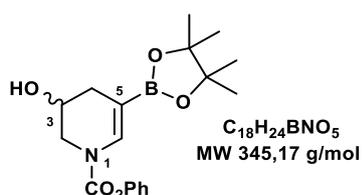
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 9:1 to 7:3, v/v) to give compound **20** as a yellow oil (50 mg, 35%). *R_f* = 0.9 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.96 (s, 1H, H-5), 3.54 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H, H-2), 2.62 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H, H-3), 1.24 (s, 12H, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 142.1 (CH, C-5), 136.9 (C, C_{Ar}), 133.2 (CH, CH_{Ar}),

129.3 (CH, 2 × CH_{Ar}), 127.6 (CH, 2 × CH_{Ar}), 83.3 (C, 2 × C(CH₃)₂), 48.2 (CH₂, C-2), 30.9 (CH₂, C-3), 24.7 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹¹B NMR (193 MHz, CDCl₃): 25.1 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2987, 2943, 1641, 1353, 1078, 1138, 850 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₆H₂₃BNO₄S [M + H]⁺ 336.1437 found, 336.1435. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₆H₂₂BNNaO₄S [M + Na]⁺ 358.1257 found, 358.1255.



Tert-butyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylate (21).

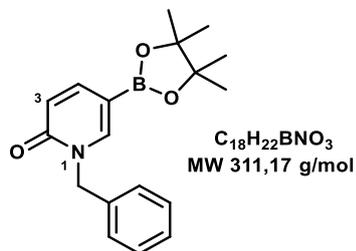
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **21** as a yellow oil (86 mg, 65%). Mixture of rotamers (ca. 6:4). R_f = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.59 (br s, 0.4H, H-6' *min.*), 7.37 (br s, 0.6H, H-6' *maj.*), 3.53 (br s, 2H, H-2' *maj.*, H-2' *min.*), 2.10 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-4' *maj.*, H-4' *min.*), 1.76 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-3' *maj.*, H-3' *min.*), 1.50 (br s, 9H, C(CH₃)₃ *maj.*, C(CH₃)₃ *min.*), 1.25 (br s, 12H, 2 × C(CH₃)₂ *maj.*, 2 × C(CH₃)₂ *min.*) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 152.4 (C, CO), 136.5 (CH, C-6'), 82.9 (C, 2 × C(CH₃)₂), 81.2 (C, C(CH₃)₃), 42.9 (CH₂, C-2' *min.*), 42.0 (CH₂, C-2' *maj.*), 28.3 (CH₃, C(CH₃)₃), 24.9 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂), 22.4 (CH₂, C-4'), 21.6 (CH₂, C-3') ppm. ¹¹B NMR (80 MHz, CDCl₃): 30.6 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2977, 1684, 1453, 1373, 980 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₆H₂₉BNO₄ [M + H]⁺ 310.2182 found, 310.2184.



Phenyl 3-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylate (22).

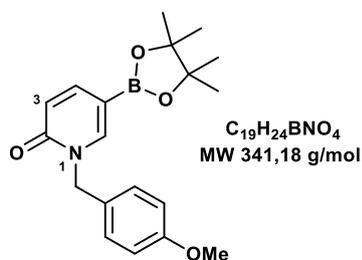
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2, v/v) to give compound **22** as a yellow oil (83 mg, 56%). R_f = 0.6 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). Racemic product and mixture of rotamers. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.90 – 7.04 (p.o., 5H, H_{Ar}), 7.03 – 6.85 (p.o., 0.5H, H-6), 5.06 – 4.80 (p.o., 0.5H, H-6), 4.26 – 4.08 (p.o., 1H, H-3), 3.88 – 3.55 (p.o., 2H, H-2), 2.52 – 2.04 (p.o., 3H, H-4, OH), 1.41 – 1.12 (p.o., 12H, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 152.6 (C, CO), 152.2 (C, CO), 151.0 (C, C_{Ar}), 151.0 (C, C_{Ar}), 136.3 – 121.6 (CH, CH_{Ar}), 124.9 (CH, C-6), 104.3 – 104.0 (p.o., CH, C-6), 84.2 – 83.3 (p.o., C, 2 × C(CH₃)₂), 63.3 – 63.2 (CH, C-3), 48.8

(CH₂, C-2), 48.1 (CH₂, C-2), 31.1 (CH₂, C-4), 30.4 (CH₂, C-4), 25.0 – 24.8 (p.o., CH₃, 2 × C(CH₃)₂) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2935, 1712, 1380, 1257, 1044, 890 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₈H₂₅BNO₅ [M + H]⁺ 346.1820 found, 346.1820. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₈H₂₄BNNaO₅ [M + Na]⁺ 368.1639 found, 368.1640.



1-Benzyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-one (23).

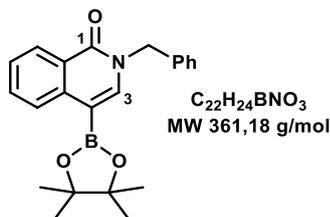
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **23** as a yellow oil (92 mg, 69%). *R_f* = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.59 (dd, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1H, H-4), 7.38 – 7.17 (p.o., 5H, H_{Ar}), 6.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-3), 5.15 (s, 2H, NCH₂), 1.29 (s, 12H, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 163.2 (C, CO), 145.8 (CH, C-6), 143.8 (CH, C-4), 136.5 (C, C_{Ar}), 128.9 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.0 (CH, 3 × CH_{Ar}), 120.3 (CH, C-3), 84.1 (C, 2 × C(CH₃)₂), 52.5 (CH₂, NCH₂), 24.9 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹¹B NMR (80 MHz, CDCl₃): 30.8 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2987, 2943, 1641, 1353, 1078, 1138, 850 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₈H₂₃BNO₃ [M + H]⁺ 312.1772 found, 312.1766. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₈H₂₂BNNaO₃ [M + Na]⁺ 334.1588 found, 334.1585.



1-[(4-methoxyphenyl) methyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-one (24).

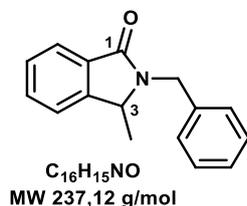
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **24** as a yellow oil (130 mg, 88%). *R_f* = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.57 (dd, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1H, H-4), 7.32 – 7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-3), 5.08 (s, 2H, NCH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 1.29 (s, 12H, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 163.0 (C, CO), 159.3 (C, C_{Ar}), 145.5 (CH, C-6), 143.5 (CH, C-4), 129.5 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.8 (C, C_{Ar}), 120.1 (CH, C-3), 114.1 (CH, 2 × CH_{Ar}), 83.9 (C, 2 × C(CH₃)₂), 55.2 (CH₃, OCH₃), 51.9 (CH₂, NCH₂), 24.7 (CH₃, 2 × C(CH₃)₂) ppm. ¹¹B NMR (80 MHz, CDCl₃): 32.2 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2927, 1663, 1363, 1242, 1055,

831 cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BNO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 342.1872 found, 342.1871. HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BNNaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 364.1695 found, 364.1691.



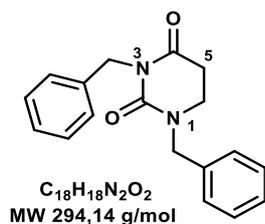
2-Benzyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) isoquinolin-1-one (25).

The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 9:1, v/v) to give compound **25** as a white solid (55 mg, 35%). $R_f = 0.8$ (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS): δ 8.43 (dd, $J = 15.0, 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.73 (s, 1H, H-3), 7.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.39 – 7.20 (p.o., 5H, H_{Ar}), 5.24 (s, 2H, NCH_2), 1.35 (s, 12H, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 163.0 (C, CO), 142.1 (CH, C-3), 139.3 (C, C_{Ar}), 137.0 (C, C_{Ar}), 132.5 (CH, CH_{Ar}), 128.9 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128.0 (CH, CH_{Ar}), 127.8 (CH, CH_{Ar}), 127.8 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.4 (CH, CH_{Ar}), 126.7 (CH, CH_{Ar}), 126.0 (C, C_{Ar}), 83.8 (C, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 52.5 (CH_2 , NCH_2), 25.0 (CH_3 , $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$) ppm. ^{11}B NMR (80 MHz, CDCl_3): δ 30.8 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2900, 1650, 1550, 1475, 1370, 1330, 1140, 1044, 840$ cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 362.1929 found, 362.1922. HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BNNaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 384.1748 found, 384.1741.



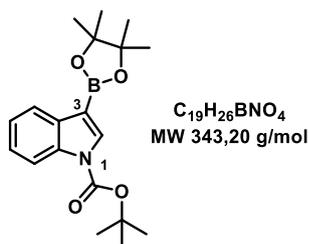
2-benzyl-3-methyl-isoindolin-1-one (26).

The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **26** as a yellow oil (40 mg, 39%). $R_f = 0.5$ (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS): δ 7.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.39 – 7.23 (p.o., 6H, H_{Ar}), 5.34 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, $0.5 \times \text{NCH}_2$), 4.38 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-3), 4.26 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, $0.5 \times \text{NCH}_2$), 1.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 168.2 (C, CO), 147.2 (C, C_{Ar}), 137.4 (C, C_{Ar}), 131.8 (C, C_{Ar}), 131.7 (CH, CH_{Ar}), 128.9 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128.3 (CH, CH_{Ar}), 128.2 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.7 (CH, CH_{Ar}), 124.0 (CH, CH_{Ar}), 122.1 (CH, CH_{Ar}), 55.1 (CH, C-3), 43.8 (CH_2 , NCH_2), 18.2 (CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2800, 1680, 1582, 1355, 850$ cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 238.1232 found, 238.1226. HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NNaO}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 260.1049 found, 260.1046.



1,3-Dibenzylhexahydropyrimidine-2,4-dione (27).

The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **27** as a yellow oil (46 mg, 36%). $R_f = 0.7$ (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.42 – 7.24 (p.o., 10H, H_{Ar}), 5.02 (s, 2H, N³CH₂), 4.63 (s, 2H, N¹CH₂), 3.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-6), 2.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-5) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 168.9 (C, CO), 153.8 (C, CO), 137.8 (C, C_{Ar}), 136.4 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.6 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.3 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.0 (CH, 2 × CH_{Ar}), 127.9 (CH, CH_{Ar}), 127.3 (CH, CH_{Ar}), 51.7 (CH₂, N¹CH₂), 44.0 (CH₂, N³CH₂), 40.2 (CH₂, C-6), 31.7 (CH₂, C-5) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2977, 1632, 1382, 11337, 1233, 1252, 1116, 1027, 856$ cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₈H₁₉N₂O₂ [M + H]⁺ 295.1442 found, 295.1441. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₈H₁₈N₂NaO₂ [M + Na]⁺ 317.1261 found, 317.1261.

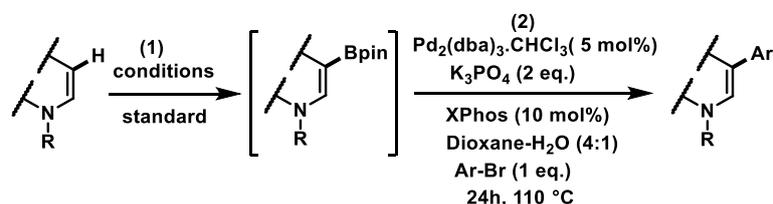


tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indole-1-carboxylate (28)

The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 9:1, v/v) to give compound **28** as a yellow oil (40 mg, 39%). $R_f = 0.9$ (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). to afford **28** as a white solid (117mg, 80%). Mp = 95-97°C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃/TMS) δ 8.16 (m, 1H, H-2), 8.01-7.97 (m, 2H, H_{Ar}) 7.32 – 7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 1.66 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.37 (s, 12H, C(CH₃)₂). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 149.2 (C, CO), 136.1 (C, C_{Ar}), 135.1 (CH, C-2), 133.4 (CH, C_{Ar}), 124.1 (CH, C_{Ar}), 122.8 (CH, C_{Ar}), 122.5 (CH, C_{Ar}), 114.8 (CH, C_{Ar}), 83.8 (C, C(CH₃)₂), 83.3 (C, C(CH₃)₃), 28.1 (CH₃, C(CH₃)₃), 24.8 (CH₃, C(CH₃)₂). ¹¹B NMR: 32.70 ppm. IR (neat) : $\tilde{\nu} = 2982.13, 1726.09, 1384.64, 1262.15, 1029.41, 854.87$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₉H₂₇BNO₄ [M + H]⁺ 344.2031 found, 344.2027, m/z calcd. for C₁₉H₂₆BNNaO₄ [M + Na]⁺ 366.1853 found, 366.1847.

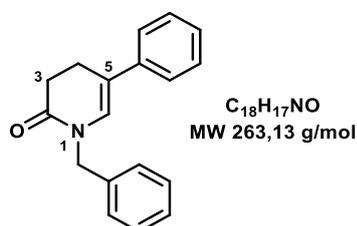
General Procedure for the Sequential Borylation and Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction of Enamide Substrates (G.P.E).



The crude borylated enamide isolated from **G.P.D.** from **1** (0.43 mmol) was then used in the Suzuki–Miyaura cross-coupling step without purification.

In a separate oven-dried vial was added $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (22.2 mg, 2.15×10^{-5} mol), Xphos (ca. 20.5 mg, 4.3×10^{-5} mol), K_3PO_4 (ca. 182.6 mg, 0.86 mmol) and a magnetic stir bar. The vial was capped with a rubber septum and placed under an argon atmosphere. Next, 1,4-dioxane (1 mL) was added (via syringe), the solution was degassed, 3 times (vacuum/argon cycles) and the mixture was stirred for 5 min at r.t. A solution of the freshly prepared pinacolato boronic ester enamide in 1,4-dioxane (4 mL) was then added via a cannula and the appropriate aryl bromide (0.43 mmol, 1 equiv.), and distilled water (1 mL) were successively added via a syringe. Next, the flask was submitted to three freeze-pump-thaw-argon cycles and placed under an argon atmosphere. The reaction mixture was then stirred overnight (ca. 16 h) at 110 °C. Afterwards, the crude mixture was allowed to cool to r.t. and was quenched with water, the aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified through silica gel column chromatography to give the desired alkylated enamide product.

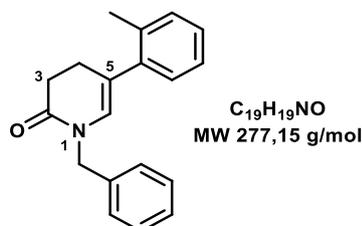
Sequential Borylation and Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction of **1** Through G.P.E.



1-Benzyl-5-phenyl-3,4-dihydropyridin-2-one (**29**).

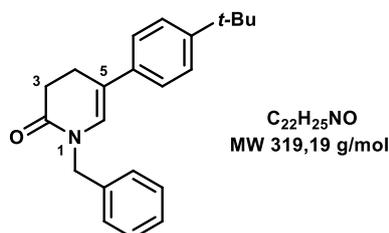
The title enamide was prepared according to **G.P.E.** The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **29** as a colorless oil (72 mg, 63%). $R_f = 0.7$ (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3/TMS): δ 7.40 – 7.14 (p.o., 10H, H_{Ar}), 6.44 (br s, 1H, H-6), 4.76 (s, 2H, NCH_2), 2.80 – 2.61

(p.o., 4H, H-3, H-4) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 169.1 (C, CO), 138.4 (C, C_{Ar}), 137.3 (C, C_{Ar}), 128.9 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128.7 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.8 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.7 (CH, CH_{Ar}), 126.8 (CH, CH_{Ar}), 126.2 (CH, C-6), 124.5 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 119.0 (C, C-5), 49.5 (CH_2 , NCH_2), 31.4 (CH_2 , C-3), 23.9 (CH_2 , C-4) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3028, 2930, 1660, 1499, 1407, 1261, 1201, 1024, 758 cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 264.1382 found, 264.1383. HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 286.1202 found, 286.1202.



1-Benzyl-5-(o-tolyl)-3,4-dihydropyridin-2-one (30).

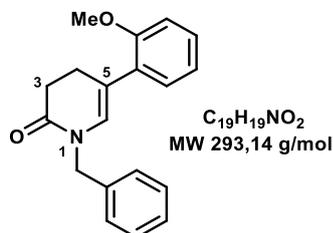
The title enamide was prepared according to **G.P.E.** The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **30** as a colorless oil (71 mg, 60%). R_f = 0.7 (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). Mixture of rotamers (ca. 8:2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS): δ 7.48 – 6.95 (p.o., 9H, H_{Ar}), 6.05 (s, 0.2H, H-6 *min.*), 6.01 (s, 0.8H, H-6 *maj.*), 4.80 (s, 0.4H, NCH_2 *min.*), 4.75 (s, 1.6H, NCH_2 *maj.*), 2.75 – 2.57 (p.o., 4H, H-3, H-4), 2.24 (s, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 169.0 (C, CO), 139.3 (C, C_{Ar}), 137.3 (C, C_{Ar} *maj.*), 137.1 (C, C_{Ar} *min.*), 135.6 (C_{Ar} *maj.*), 135.4 (C_{Ar} *min.*), 130.6 – 126.0 (CH, CH_{Ar} *maj.*, CH_{Ar} *min.*, C-6), 120.8 (C, C-5 *min.*), 120.8 (C, C-5 *maj.*), 49.2 (CH_2 , NCH_2), 31.8 (CH_2 , C-3), 26.2 (CH_2 , C-4), 20.6 (CH_3 , CH_3 *min.*), 20.6 (CH_3 , CH_3 *maj.*) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2930, 1676, 1486, 1451, 1325, 1163, 1084, 970, 761 cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 278.1540 found, 278.1539. HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 300.1358 found, 300.1359.



1-Benzyl-5-(4-tert-butylphenyl)-3,4-dihydropyridin-2-one (31).

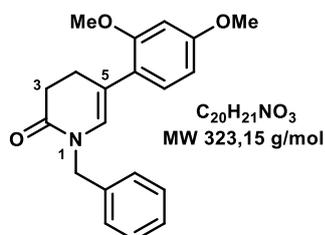
The title enamide was prepared according to **G.P.E.** The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **31** as a yellow solid (113 mg, 82%). R_f = 0.7 (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). M.p. 102 – 106 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS): δ 7.40 – 7.11 (p.o., 9H, H_{Ar}), 6.41 (s, 1H, H-6), 4.77 (s, 2H, NCH_2), 2.80 – 2.65 (p.o., 4H, H-3, H-4), 1.30 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 169.0 (C, CO), 150.0 (C, C_{Ar}), 137.3 (C, C_{Ar}), 135.5 (C, C_{Ar}), 128.9 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.8 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.7 (CH, CH_{Ar}), 125.7 (CH, C-6), 125.7 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 124.2 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 118.9 (C, C-5), 49.5

(CH₂, NCH₂) 34.6 (C, C(CH₃)₃), 31.4 (CH₂, C-3), 31.4 (CH₃, C(CH₃)₃), 23.8 (CH₂, C-4) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2964, 2836, 1659, 1509, 1332, 1246, 1133, 1170, 1026, 822, 797 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₂H₂₆NO [M + H]⁺ 320.2009 found, 320.2009. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₂H₂₆NNaO [M + Na]⁺ 342.1828 found, 342.1828.



1-Benzyl-5-(2-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyridin-2-one (**32**).

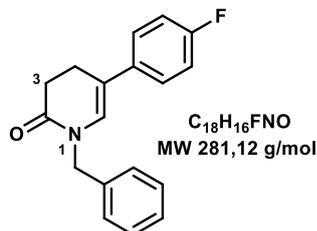
The title enamide was prepared according to **G.P.E.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **32** as a colorless oil (88 mg, 70%). R_f = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.37 – 7.23 (p.o., 5H, H_{Ar}), 7.20 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.94 – 6.82 (p.o., 2H, H_{Ar}), 6.37 (s, 1H, H-6), 4.75 (s, 2H, NCH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.82 – 2.60 (p.o., 4H, H-3, H-4) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 169.4 (C, CO), 156.9 (C, C_{Ar}), 137.4 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.5 (CH, CH_{Ar}), 128.2 (CH, CH_{Ar}), 128.2 (C, C_{Ar}), 128.0 (CH, C-6), 127.9 (CH, 2 × CH_{Ar}), 127.6 (CH, CH_{Ar}), 120.8 (CH, CH_{Ar}), 118.4 (C, C-5), 111.1 (CH, CH_{Ar}), 55.5 (CH₃, OCH₃), 49.3 (CH₂, NCH₂), 31.8 (CH₂, C-3), 25.2 (CH₂, C-4) ppm. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₉H₂₀NO₂ [M + H]⁺ 294.1490 found, 294.1489. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₉H₁₉NNaO₂ [M + Na]⁺ 316.1308 found, 316.1308.



1-Benzyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydropyridin-2-one (**33**).

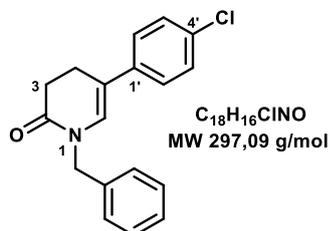
The title enamide was prepared according to **G.P.E.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **33** as a colorless oil (78 mg, 56%). R_f = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.39 – 7.20 (p.o., 5H, H_{Ar}), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.45 – 6.37 (m, 2H, H_{Ar}), 6.29 (s, 1H, H-6), 4.74 (s, 2H, NCH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.74 – 2.59 (p.o., 4H, H-3, H-4) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 169.3 (C, CO), 160.1 (C, C_{Ar}), 157.9 (C, C_{Ar}), 137.5 (C, C_{Ar}), 129.0 (CH, CH_{Ar}), 128.7 (CH, 2 × CH_{Ar}), 127.9 (CH, 2 × CH_{Ar}), 127.5 (CH, CH_{Ar}), 127.1 (CH, C-6), 121.0 (C, C_{Ar}), 118.2 (C, C-5), 104.3 (CH, CH_{Ar}), 99.1 (CH, CH_{Ar}), 55.5 (CH₃, OCH₃), 55.5 (CH₃, OCH₃), 49.3 (CH₂, NCH₂), 31.8 (CH₂, C-3), 25.3 (CH₂, C-4) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3029, 2959, 1663, 1403, 1265, 1255, 1201, 1198, 827 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₀H₂₂NO₃ [M

+ H]⁺ 324.1593 found, 324.1594. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₀H₂₁NNaO₃ [M + Na]⁺ 346.1413 found, 346.1414.



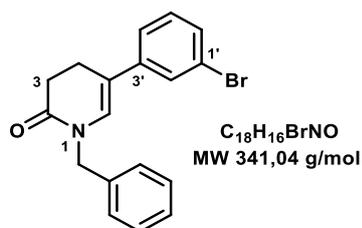
1-Benzyl-5-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydropyridin-2-one (34).

The title enamide was prepared according to **G.P.E.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **34** as a yellow oil (53 mg, 44%). R_f = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.42 – 7.15 (p.o., 7H, H_{Ar}), 6.98 (t, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.36 (s, 1H, H-6), 4.77 (s, 2H, NCH₂), 2.74 (s, 4H, H-3, H-4) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 168.7 (C, CO), 161.7 (d, J = 246.2 Hz, C, CF), 137.0 (C, C_{Ar}), 134.4 (d, J = 3.4 Hz, C, CCHCHCF), 128.7 (CH, 2 × CH_{Ar}), 127.6 (CH, 2 × CH_{Ar}), 127.6 (CH, CH_{Ar}), 125.9 (d, J = 7.8 Hz, CH, 2 × CHCHCF), 125.8 (d, J = 1.7 Hz, C-6), 118.0 (C, C-5), 115.4 (d, J = 21.5 Hz, CH, CH, 2 × CHCF), 49.3 (CH₂, NCH₂), 31.1 (CH₂, C-3), 23.9 (CH₂, C-4) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -115.7 ppm. IR (neat): ν̄ = 2927, 1663, 1511, 1397, 1220, 1157, 827 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₈H₁₇FNO [M + H]⁺ 282.1291 found, 282.1289. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₈H₁₆FNNaO [M + Na]⁺ 304.1108 found, 304.1108.



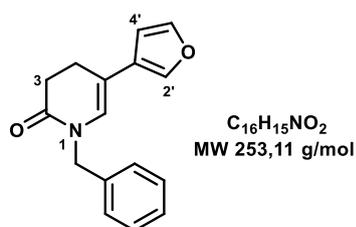
1-Benzyl-5-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydropyridin-2-one (35).

The title enamide was prepared according to **G.P.E.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **35** as a colorless oil (55 mg, 42%). R_f = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.40 – 7.13 (p.o., 9H, H_{Ar}), 6.42 (s, 1H, H-6), 4.78 (s, 2H, NCH₂), 2.74 (s, 4H, H-3, H-4) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 169.0 (C, CO), 137.1 (C, C_{Ar}), 136.9 (C, C_{Ar}), 132.5 (C, C_{Ar}), 129.2 – 125.7 (CH, CH_{Ar}), 126.6 (C, C-6), 117.9 (C, C-5), 49.6 (CH₂, NCH₂), 31.3 (CH₂, C-3), 23.8 (CH₂, C-4) ppm. IR (neat): ν̄ = 3332, 2927, 1654, 1404, 1166, 1021, 824 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₈H₁₇ClNO [M + H]⁺ 298.0994 found, 298.0993. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₈H₁₆ClNNaO [M + Na]⁺ 320.0812 found, 320.0813.



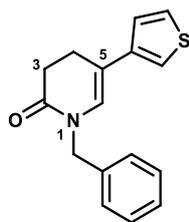
1-Benzyl-5-(3-bromophenyl)-3,4-dihydropyridin-2-one (36).

The title enamide was prepared according to **G.P.E.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **36** as a yellow solid (51 mg, 35%). *R_f* = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). M.p. 98 – 100 °C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.41 – 7.23 (p.o., 7H, H_{Ar}), 7.19 – 7.13 (p.o., 2H, H_{Ar}), 6.45 (s, 1H, H-6), 4.78 (s, 2H, NCH₂), 2.80 – 2.65 (p.o., 4H, H-3, H-4) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 168.9 (C, CO), 140.6 (C, C_{Ar}), 137.1 (C, C_{Ar}), 130.2 – 127.3 (CH, CH_{Ar}, C-6), 123.0 (C, C-1'), 117.6 (C, C-5), 49.6 (CH₂, NCH₂), 31.3 (CH₂, C-3), 23.8 (CH₂, C-4) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3044, 2926, 1644, 1395, 1242, 1189, 1095 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₁₇BrNO [M + H]⁺ 342.0463 found, 342.0488. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₁₇BrNNaO [M + Na]⁺ 364.0302 found, 364.0308.



1-Benzyl-5-(3-furyl)-3,4-dihydropyridin-2-one (37).

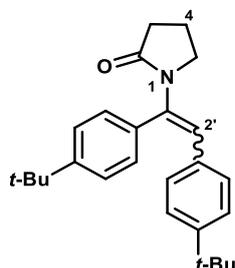
The title enamide was prepared according to **G.P.E.** The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **37** as a yellow oil (55 mg, 50%). *R_f* = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.45 – 7.14 (p.o., 7H, H_{fur}, H_{Ar}), 6.35 (dd, *J* = 1.84, 1.06 Hz, 1H, H_{fur}), 6.29 (br s, 1H, H-6), 4.75 (s, 2H, NCH₂), 2.75 – 2.55 (p.o., 2H, H-3, H-4) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 169.0 (C, CO), 143.9 (CH, CH_{fur.}), 138.2 (CH, CH_{fur.}), 137.1 (C, C_{Ar}), 128.9 (CH, 2 × CH_{Ar}), 127.7 (CH, CH_{Ar}), 127.6 (CH, 2 × CH_{Ar}), 124.4 (CH, C-6), 124.1 (C, C-3'), 111.4 (C, C-5), 106.8 (CH, CH_{fur.}), 49.4 (CH₂, NCH₂), 31.1 (CH₂, C-3), 23.3 (CH₂, C-4) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3310, 2920, 2360, 1648, 1391, 1261, 1160, 1014, 872 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₆NO₂ [M + H]⁺ 254.11780 found, 254.1176. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₅NNaO₂ [M + Na]⁺ 276.0999 found, 276.0995.



$C_{16}H_{15}NOS$
MW 269,09 g/mol

1-Benzyl-5-(3-thienyl)-3,4-dihydropyridin-2-one (38).

The title enamide was prepared according to **G.P.E.** The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **36** as a yellow solid (46 mg, 40%). $R_f = 0.7$ (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). M.p. 94 – 96 °C. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3/TMS$): δ 7.41 – 7.22 (p.o., 6H, $H_{fur.}$, H_{Ar}), 7.06 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H, $H_{fur.}$), 7.00 (dd, $J = 2.9, 1.4$ Hz, 1H, $H_{fur.}$), 6.46 (s, 1H, H-6), 4.77 (s, 2H, NCH_2), 2.80 – 2.66 (p.o., 4H, H-3, H-4) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 168.7 (C, CO), 139.4 (C, $C_{fur.}$), 137.0 (C, C_{Ar}), 128.7 (CH, 2 \times CH_{Ar}), 127.6 (CH, 2 \times CH_{Ar}), 127.5 (CH, CH_{Ar}), 126.2 (CH, $CH_{fur.}$), 125.4 (CH, C-6), 123.8 (CH, $CH_{fur.}$), 118.2 (CH, $CH_{fur.}$), 114.8 (C, C-5), 49.3 (CH_2 , NCH_2), 31.1 (CH_2 , C-3), 23.7 (CH_2 , C-4) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 3088, 2902, 1666, 1452, 1201, 1069, 855$ cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{16}H_{16}NOS$ [$M + H$] $^+$ 270.0950 found, 270.0947. HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{16}H_{15}NNaOS$ [$M + Na$] $^+$ 292.0768 found, 292.0767.

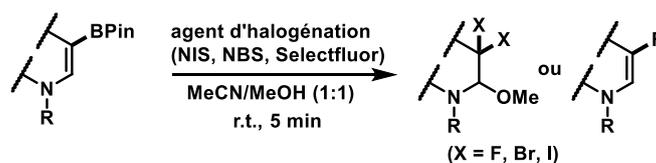


$C_{26}H_{33}NO$
MW 375,26 g/mol

1-[1,2-bis(4-tert-butylphenyl)vinyl]pyrrolidin-2-one (39).

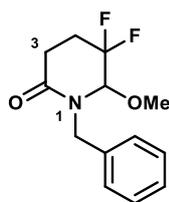
The title enamide was prepared according to **G.P.D.** The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **39** as a single diastereomer (config. not determined). Yellow oil (60 mg, 37%). $R_f = 0.7$ (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/TMS$): δ 7.43 – 7.29 (p.o., 8H, H_{Ar}), 6.88 (s, 1H, H-2'), 3.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-5), 2.55 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-3), 2.20 – 2.12 (m, 2H, H-4), 1.32 (s, 18H, $C(CH_3)_3$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 175.1 (C, CO), 151.7 (C, C^{IV}), 151.1 (C, C^{IV}), 135.0 (C, C^{IV}), 133.9 (C, C^{IV}), 132.8 (C, C^{IV}), 128.1 (CH, 2 \times CH_{Ar}), 125.8 (C, C-2'), 125.7 (CH, 2 \times CH_{Ar}), 125.7 (CH, 2 \times CH_{Ar}), 125.4 (CH, 2 \times CH_{Ar}), 48.5 (CH_2 , C-5), 34.8 (C, $C(CH_3)_3$), 34.8 (C, $C(CH_3)_3$), 31.5 (CH_2 , C-3), 31.4 (CH_3 , $C(CH_3)_3$), 31.4 (CH_3 , $C(CH_3)_3$), 19.4 (CH_2 , C-4) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2955, 1692, 1460, 1406, 1268, 1230, 1109, 1011, 831$ cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{26}H_{34}NO$ [$M + H$] $^+$ 376.2632 found, 376.2635. HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{26}H_{33}NNaO$ [$M + Na$] $^+$ 398.2453 found, 398.2454.

General Procedure for the Electrophilic Halogenation of Enamides (G.P.E).



An oven-dried single-necked round-bottomed flask under argon atmosphere was charged with the corresponding enamide substrate (1.0 equiv.), related halogenating reagent (2 equiv.), corresponding anhydrous solvent(s), and the reaction mixture was stirred for 5 min at r.t. Thereafter, quenching was performed by addition of H₂O (5 mL) and the aqueous phase was extracted with AcOEt (3 × 5 mL). Next, combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered over a cotton plug and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography.

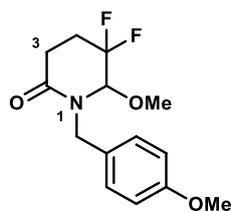
Electrophilic Halogenation of Borylated Enamides **2** Through G.P.E.



C₁₃H₁₅F₂NO₂
MW 255,11 g/mol

1-Benzyl-5,5-difluoro-6-methoxy-piperidin-2-one (**40**).

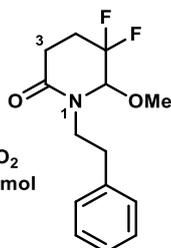
The title compound was prepared according to **G.P.E.** using boronic ester **9** (134 mg, ca. 0.43 mmol, 1 equiv.) and Selectfluor™ (303 mg, ca. 0.86 mmol, 2 equiv.) in a 1:1 mixture of CH₃CN/CH₃OH (8 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **40** as a colorless oil (61 mg, 56%). R_f = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.44 – 7.17 (p.o., 5H, H_{Ar}), 5.29 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, 0.5 × NCH₂), 4.37 – 4.25 (m, 1H, H-6), 4.09 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, 0.5 × NCH₂), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 2.73 – 2.65 (m, 2H, H-3), 2.62 – 2.43 (m, 1H, H-4), 2.16 (m, 1H, H-4') ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 168.2 (C, CO), 136.1 (C, C_{Ar}), 128.9 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.3 (CH, 2 × CH_{Ar}), 127.9 (CH, CH_{Ar}), 119.5 (dd, *J* = 248.5, 242.7 Hz, C, CF₂), 87.4 (dd, *J* = 35.8, 31.2 Hz, CH, C-6), 59.5 (d, *J* = 4.3 Hz, CH₃, OCH₃), 48.2 (CH₂, NCH₂), 28.3 (dd, *J* = 9.3 Hz, 2.2 Hz, CH₂, C-3), 24.9 (t, *J* = 23.2 Hz, CH₂, C-4) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, decpld., CDCl₃): δ – 109.0 (d, *J* = 249.7 Hz, F), –110.7 (d, *J* = 249.7 Hz, F') ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2943, 1665, 1457, 1420, 1204, 1160, 819 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₃H₁₆F₂NO₂ [M + H]⁺ 256.1145 found, 256.1144. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₃H₁₅F₂NNaO₂ [M + Na]⁺ 278.0963 found, 278.0963.



$C_{14}H_{17}F_2NO_3$
MW 285,12 g/mol

5,5-Difluoro-6-methoxy-1-[(4-methoxyphenyl)methyl]piperidin-2-one (**41**).

The title compound was prepared according to **G.P.E.** using boronic ester **10** (147 mg, ca. 0.43 mmol, 1 equiv.) and Selectfluor™ (303 mg, ca. 0.86 mmol, 2 equiv.) in a 1:1 mixture of CH_3CN/CH_3OH (8 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 8:2 to 6:4, v/v) to give compound **41** as a colorless oil (73 mg, 60%). $R_f = 0.6$ (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/TMS$): δ 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.21 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, $0.5 \times NCH_2$), 4.32 – 4.25 (m, 1H, H-6), 4.02 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, $0.5 \times NCH_2$), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 2.70 – 2.62 (m, 2H, H-3), 2.61 – 2.40 (m, 1H, H-4), 2.21 – 2.03 (m, 1H, H-4') ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 168.0 (d, $J = 1.4$ Hz, C, CO), 159.4 (C, C_{Ar}), 129.7 (CH, $2 \times CH_{Ar}$), 128.0 (CH, CH_{Ar}), 119.5 (dd, $J = 248.5, 242.6$ Hz, C, CF_2), 114.3 (CH, $2 \times CH_{Ar}$), 87.0 (dd, $J = 35.9, 31.1$ Hz, CH, C-6), 59.4 (d, $J = 4.4$ Hz, CH_3, OCH_3), 55.4 (CH_3, OCH_3), 47.4 (CH_2, NCH_2), 28.3 (dd, $J = 9.2, 2.2$ Hz, $CH_2, C-3$), 24.9 (t, $J = 23.2$ Hz, $CH_2, C-4$) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, decpld., $CDCl_3$): δ -108.9 (d, $J = 249.4$ Hz, F), -110.7 (d, $J = 249.4$ Hz, F') ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2935, 2834, 1666, 1243, 1078, 963, 814$ cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{14}H_{18}F_2NO_3$ [$M + H$] $^+$ 286.1254 found, 286.1249. HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{14}H_{17}F_2NNaO_3$ [$M + Na$] $^+$ 308.1074 found, 308.1069.

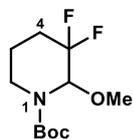


$C_{14}H_{17}F_2NO_2$
MW 269,12 g/mol

5,5-Difluoro-6-methoxy-1-(2-phenylethyl)piperidin-2-one (**42**).

The title compound was prepared according to **G.P.E.** using boronic ester **12** (70 mg, 0.21 mmol, 1 equiv.) and Selectfluor™ (149 mg, 0.42 mmol, 2 equiv.) in a 1:1 mixture of CH_3CN/CH_3OH (4 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **42** as a colorless oil (33 mg, 58%). $R_f = 0.5$ (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/TMS$): δ 7.40 – 7.13 (p.o., 5H, H_{Ar}), 4.27 – 4.19 (m, 1H, H-6), 4.04 – 3.91 (m, 1H, $0.5 \times NCH_2$), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 3.30 – 3.17 (m, 1H, $0.5 \times NCH_2$), 2.98 – 2.81 (m, 2H, NCH_2CH_2), 2.69 – 2.55 (p.o., 2H, H-3), 2.54 – 2.34 (m, 1H, H-4'), 2.22 – 2.01 (m, 1H, H-4') ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 168.0 (d, $J = 0.9$ Hz, C, CO), 138.9 (C, C_{Ar}), 129.0 (CH, $2 \times CH_{Ar}$), 128.7 (CH, $2 \times CH_{Ar}$), 126.7 (CH, CH_{Ar}), 119.3 (dd, $J = 248.7, 242.6$ Hz, C, CF_2), 89.4 (dd, $J = 35.9, 30.6$ Hz, CH, C-6), 59.3 (d, $J = 4.3$ Hz, CH_3, OCH_3), 48.8 (CH_2, NCH_2), 34.5 (CH_2, NCH_2CH_2), 28.3 (dd, $J = 9.4, 1.9$ Hz, $CH_2, C-3$), 24.8 (t, $J =$

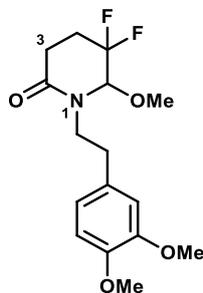
23.2 Hz, CH₂, C-4) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, decpld., CDCl₃): δ -108.1 (d, *J* = 249.0 Hz, F), -110.5 (d, *J* = 249.0 Hz, F') ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2943, 1665, 1457, 1420, 1204, 1160, 818 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₈F₂NO₂ [M + H]⁺ 270.1303 found, 270.1300. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₇F₂NNaO₂ [M + Na]⁺ 292.1123 found, 292.1120.



C₁₁H₁₉F₂NO₃
MW 251,13 g/mol

Tert-butyl 3,3-difluoro-2-methoxy-piperidine-1-carboxylate (**43**).

The title compound was prepared according to **G.P.E.** using boronic ester **21** (0.61 g, 1.97 mmol, 1 equiv.) and SelectfluorTM (ca. 1.4 g, 3.94 mmol, 2 equiv.) in a 1:1 mixture of CH₃CN/CH₃OH (18 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **43** as a colorless oil (350 mg, ca. 71%). Mixture of rotamers (ca. 6:4). *R_f* = 0.5 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 5.47 – 5.33 (m, 0.4H, H-2 *min.*), 5.26 – 5.10 (m, 0.6H, H-2 *maj.*), 4.00 (br d, *J* = 12.1 Hz, 0.6H, H-6 *maj.*), 3.83 (br d, *J* = 13.9 Hz, 0.4H, H-6 *min.*), 3.38 (br s, 3H, OCH₃ *maj.*, OCH₃ *min.*), 3.01 – 2.75 (p.o., 1H, H-6' *maj.*, H-6' *min.*), 2.21 – 1.86 (p.o., 2H, H-4 *maj.*, H-4 *min.*), 1.85 – 1.61 (p.o., 2H, H-5 *maj.*, H-5 *min.*), 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃ *maj.*, C(CH₃)₃ *min.*) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 155.1 (C, CO *min.*), 154.6 (C, CO *maj.*), 118.9 (dd, *J* = 250.7, 238.2 Hz, C, CF₂ *maj.*, CF₂ *min.*), 83.8 (dd, *J* = 38.3, 30.7 Hz, CH, C-2 *maj.*), 82.6 (dd, *J* = 40.0, 30.1 Hz, CH, C-2 *min.*), 81.2 (C, C(CH₃)₃ *maj.*), 80.9 (C, C(CH₃)₃ *min.*), 55.7 (CH₃, OCH₃ *min.*), 55.3 (CH₃, OCH₃ *maj.*), 37.8 (CH₂, C-6 *min.*), 36.4 (CH₂, C-6 *maj.*), 28.4 (CH₃, C(CH₃)₃ *maj.*, C(CH₃)₃ *min.*), 27.8 – 24.6 (m, C-4 *maj.*, C-4 *min.*), 22.2 (d, *J* = 8.7 Hz, CH₂, C-5 *min.*), 21.9 (d, *J* = 8.5 Hz, CH₂, C-5 *maj.*) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, decpld., CDCl₃): δ -106.0 (d, *J* = 246.9 Hz, F *min.*), -106.1 (d, *J* = 246.2 Hz, F *maj.*), -108.9 (d, *J* = 246.2 Hz, F' *maj.*), -109.2 (d, *J* = 246.9 Hz, F' *min.*) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2973, 2940, 1703, 1454, 1410, 1368, 1320, 1267, 1100, 1095, 961, 889 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₁H₁₉F₂NNaO₃ [M + Na]⁺ 274.1228 found, 274.1225.

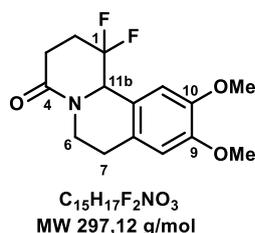


C₁₆H₂₁F₂NO₄
MW 329,14 g/mol

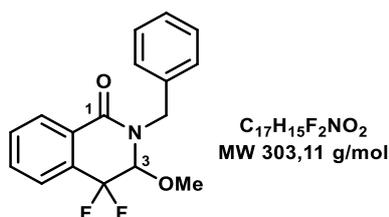
1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5,5-difluoro-6-methoxy-piperidin-2-one (**44**) and 1,1-difluoro-9,10-dimethoxy-3,6,7,11b-tetrahydro-2H-benzo[a]quinolizin-4-one (**45**).

The title compound was prepared according to **G.P.E.** using boronic ester **14** (40 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) and SelectfluorTM (71 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.) in a 1:1 mixture of CH₃CN/CH₃OH (2 mL). The crude product was obtained as a mixture with compound **45**. The crude mixture was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 6:4, v/v) to give compound **44** (5 mg, 15%) and compound **45** (15 mg, 50%).

Compound 45: colorless oil, *R_f* = 0.3 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃/TMS): δ 6.90 – 6.70 (po., 3H, H_{Ar}), 4.29 – 4.19 (m, 1H, H-6), 4.08 – 3.92 (m, 1H, 0.5 × NCH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 3.27 – 3.10 (m, 1H, 0.5 × NCH₂), 2.89 – 2.75 (m, 2H, NCH₂CH₂), 2.65 – 2.32 (p.o., 3H, H-3, H-3', H-4), 2.21 – 2.02 (m, 1H, H-4') ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (d, *J* = 0.9 Hz, C, CO), 149.2 (C, C_{Ar}), 147.9 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 120.8 (CH, CH_{Ar}), 119.4 (dd, *J* = 248.4, 243.3 Hz, C, CF₂), 112.3 (CH, CH_{Ar}), 111.5 (CH, CH_{Ar}), 89.4 (dd, *J* = 35.8, 30.7 Hz, CH, C-6), 59.3 (d, *J* = 4.3 Hz, CH₃, OCH₃), 56.1 (CH₃, OCH₃), 56.0 (CH₃, OCH₃), 48.9 (CH₂, NCH₂), 34.1 (CH₂, NCH₂CH₂), 28.3 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, CH₂, C-3), 24.9 (t, *J* = 23.2 Hz, CH₂, C-4). ¹⁹F NMR (376 MHz, decpld., CDCl₃): δ -108.0 (d, *J* = 249.2 Hz, F), -110.4 (d, *J* = 249.2 Hz, F') ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2943, 1663, 1470, 1261, 1154, 1052, 878, 693 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₆H₂₂F₂NO₄ [M + H]⁺ 330.1511 found, 330.1511. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₆H₂₁F₂NNaO₄ [M + Na]⁺ 352.1334 found, 352.1331.

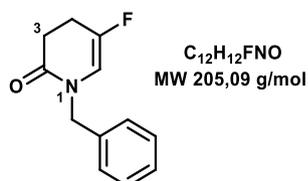


Compound 44: yellow oil, *R_f* = 0.2 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 6.52 (s, 1H, H_{Ar}), 5.94 (s, 1H, H_{Ar}), 4.42 – 4.38 (m, 1H, H-11b), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.81 – 3.69 (m, 1H, H-6), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.45 – 3.33 (m, 1H, H-6'), 2.80 – 2.63 (2H, H-7, H-7'), 2.62 – 2.45 (p.o., 3H, H-3, H-3', H-2), 2.21 – 2.03 (m, 1H, H-2') ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 187.3 (C, CO), 182.1 (C, C_{Ar}), 168.3 (C, C_{Ar}), 158.9 (C, C_{Ar}), 146.9 (C, C_{Ar}), 132.1 (CH, CH_{Ar}), 119.3 (dd, *J* = 247.9, 246.4 Hz, C, CF₂), 107.9 (CH, CH_{Ar}), 89.5 (dd, *J* = 35.9, 30.7 Hz, CH, C-11b), 59.4 (d, *J* = 4.4 Hz, CH₃, OCH₃), 56.4 (CH₃, OCH₃), 46.2 (CH₂, C-6), 29.0 (CH₂, C-7), 27.9 (dd, *J* = 9.4, 1.5 Hz, CH₂, C-3), 24.8 (t, *J* = 23.4 Hz, CH₂, C-2) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, decpld., CDCl₃): δ -108.0 (d, *J* = 249.7 Hz, F), -110.5 (d, *J* = 249.7 Hz, F') ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2916, 1657, 1444, 1357, 1205, 1157, 1085, 869 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₈F₂NO₃ [M + H]⁺ 298.1229 found, 298.1249.



2-Benzyl-4,4-difluoro-3-methoxy-3H-isoquinolin-1-one (46).

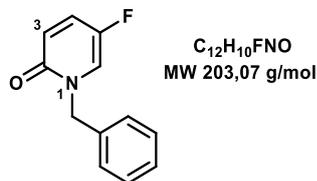
The title compound was prepared according to **G.P.E.** using boronic ester **25** (40 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.) and Selectfluor™ (77.9 mg, 0.22 mmol, 2 equiv.) in a 1:1 mixture of CH₃CN/CH₃OH (2 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 9:1 to 8:2, v/v) to give compound **46** as a colorless oil (15 mg, 45%). *R_f* = 0.7 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 8.20 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.75 – 7.57 (p.o., 3H, H_{Ar}), 7.44 – 7.28 (p.o., 5H, H_{Ar}), 5.44 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, 0.5 × NCH₂), 4.69 (dd, *J* = 5.8, 2.9 Hz, 1H, H-3), 4.37 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, 0.5 × NCH₂), 3.40 (s, 3H, OCH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.6 (C, CO), 136.2 (C, C_{Ar}), 133.0 (d, *J* = 2.6 Hz, CH, CH_{Ar}), 131.6 (d, *J* = 3.3 Hz, CH, CH_{Ar}), 130.9 (t, *J* = 30.7 Hz, C, C_{Ar}), 129.0 (C, CH_{Ar}), 129.0 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.5 (t, *J* = 38.5 Hz, C, C_{Ar}), 128.5 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.0 (CH, CH_{Ar}), 124.0 (dd, *J* = 5.7, 1.7 Hz, CH, CH_{Ar}), 117.1 (dd, *J* = 233.0, 213.7 Hz, C, CF₂), 88.4 (dd, *J* = 38.8, 28.9 Hz, CH, C-3), 58.9 (d, *J* = 3.6 Hz, CH₃, OCH₃), 49.5 (CH₂, NCH₂) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, decpld., CDCl₃): δ – 87.5 (d, *J* = 267.3 Hz, F), –124.6 (d, *J* = 267.3 Hz, F') ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2930, 2842, 1673, 1472, 1451, 1335, 1268, 1149, 1091, 811 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₇H₁₆F₂NO₂ [M + H]⁺ 304.1139 found, 304.1143. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₇H₁₅F₂NNaO₂ [M + Na]⁺ 326.0958 found, 326.0963.



1-Benzyl-5-fluoro-3,4-dihydropyridin-2-one (47).

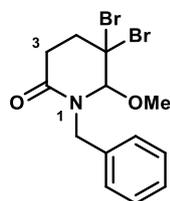
The title compound was prepared according to **G.P.E.** using boronic ester **9** (134 mg, ca. 0.43 mmol, 1 equiv.) and Selectfluor™ (304 mg, 0.86 mmol, 2 equiv.) in CH₃CN (8 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 7:3, v/v) to give compound **47** as a green oil (39 mg, 44%). *R_f* = 0.6 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.41 – 7.16 (p.o., 5H, H_{Ar}), 6.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-6), 4.62 (s, 2H, NCH₂), 2.79 – 2.52 (p.o., 4H, H-3, H-4) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 166.9 (d, *J* = 1.5 Hz, C, CO), 148.8 (d, *J* = 252.7 Hz, C, CF), 136.7 (C, C_{Ar}), 128.9 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.0 (CH, 2 × CH_{Ar}), 127.9 (CH, CH_{Ar}), 111.9 (d, *J* = 39.7 Hz, CH, C-6), 49.3 (CH₂, NCH₂), 30.8 (d, *J* = 7.8 Hz, CH₂, C-3), 22.7 (d, *J* = 23.8 Hz, CH₂, C-4). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ –134.7 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2926, 1663, 1403, 1332, 1204, 1057, 809 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₂H₁₃FNO [M +

H]⁺ 206.0979 found, 206.0976. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₂H₁₂FNNaO [M + Na]⁺ 228.0798 found, 228.0795.



1-Benzyl-4-fluoro-pyridin-2-one (48).

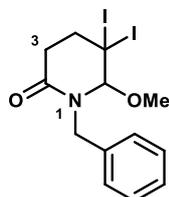
The title compound was prepared according to **G.P.E.** using boronic ester **23** (40 mg, ca. 0.13 mmol, 1 equiv.) and SelectfluorTM (91 mg, 0.26 mmol, 2 equiv.) in a 1:1 mixture of CH₃CN/CH₃OH (2 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 6:4, v/v) to give compound **48** as a colorless oil (14 mg, 53%). R_f = 0.4 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.43 – 7.07 (p.o., 6H, H_{Ar}, H-4), 7.14 (t, J = 3.7 Hz, 1H, H-6), 6.60 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H, H-3), 5.10 (s, 2H, NCH₂) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 160.9 (C, CO), 147.5 (d, J = 232.5 Hz, C, CF), 135.9 (C, C_{Ar}), 131.3 (d, J = 23.9 Hz, CH, C-4), 129.2 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.5 (CH, 3 × CH_{Ar}), 122.4 (d, J = 37.6 Hz, CH, C-6), 122.0 (d, J = 6.9 Hz, CH, C-3), 52.2 (CH₂, NCH₂) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, decpld., CDCl₃): δ –148.1 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2918, 1670, 1357, 1259, 1134, 830 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₂H₁₁FNO [M + H]⁺ 204.0825 found, 204.0819. HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₂H₁₀FNNaO [M + Na]⁺ 226.0643 found, 226.0639.



1-Benzyl-5,5-dibromo-6-methoxy-piperidin-2-one (49).

The title compound was prepared according to **G.P.E.** using boronic ester **9** (134 mg, ca. 0.43 mmol, 1 equiv.) and *N*-bromosuccinimide (153 mg, 0.86 mmol, 2 equiv.) in a 1:1 mixture of CH₃CN/CH₃OH (8 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2 to 5:5, v/v) to give compound **49** as a white solid (61 mg, 38%). R_f = 0.4 (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). M.p. 79 – 81 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.45 – 7.27 (p.o., 5H, H_{Ar}), 5.25 (d, J = 15.1 Hz, 1H, 0.5 × NCH₂), 4.58 (s, 1H, H-6), 4.17 (d, J = 15.1 Hz, 1H, 0.5 × NCH₂), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 3.14 (ddd, J = 14.6, 10.8, 7.3 Hz, 1H, H-3 or H-4), 2.84 (ddd, J = 18.1, 10.8, 7.5 Hz, 1H, H-3 or H-4), 2.69 – 2.46 (p.o., 2H, H-4 or H-3) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 167.3 (C, CO), 135.8 (C, C_{Ar}), 129.0 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.8 (CH, 2 × CH_{Ar}), 128.0 (CH, CH_{Ar}), 94.6 (CH, C-6), 63.5 (C, CBr₂), 62.1 (CH₃, OCH₃), 49.2 (CH₂, NCH₂Ph), 37.7 (CH₂, C-4), 31.7 (CH₂, C-3) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2933, 2838, 1663, 1445, 1407, 1334, 1163, 1071,

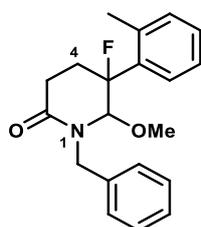
878 cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 375.9539 found, 375.9542. HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{NNaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 397.9356 found, 375.9542.



$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{I}_2\text{NO}_2$
MW 470,92 g/mol

1-Benzyl-5,5-diiodo-6-methoxy-piperidin-2-one (50).

The title compound was prepared according to **G.P.E.** using boronic ester **9** (134 mg, ca. 0.43 mmol, 1 equiv.) and *N*-iodosuccinimide (194 mg, ca. 0.86 mmol, 2 equiv.) in a 1:1 mixture of $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ (8 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 9:1 to 8:2, v/v) to give compound **50** as a yellow solid (85 mg, 42%). $R_f = 0.6$ (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). M.p. 93 – 95 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS): δ 7.44 – 7.21 (p.o., 5H, H_{Ar}), 5.14 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, $0.5 \times \text{NCH}_2$), 4.56 (br s, 1H, H-6), 4.25 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, $0.5 \times \text{NCH}_2$), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 2.99 (ddd, $J = 14.5, 10.4, 6.9$ Hz, 1H, H-3), 2.73 (ddd, $J = 18.0, 10.4, 7.3$ Hz, 1H, H-4), 2.47 (ddt, $J = 14.5, 7.3, 1.6$ Hz, 1H, H-3'), 2.24 (ddd, $J = 18.4, 6.8, 1.6$ Hz, 1H, H-4') ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 167.0 (C, CO), 135.7 (C, C_{Ar}), 129.2 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128.7 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128.0 (CH, CH_{Ar}), 96.3 (CH, C-6), 62.3 (CH₃, OCH_3), 49.6 (CH₂, NCH_2), 42.0 (CH₂, C-4), 34.2 (CH₂, C-3), 0.7 (C, Cl_2) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2926, 1649, 1447, 1330, 1220, 1149, 1054, 801$ cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{I}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 471.9265 found, 471.9265. HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{I}_2\text{NNaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 493.9086 found, 493.9084. HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{I}_2\text{NKO}_2$ $[\text{M} + \text{K}]^+$ 509.8823 found, 509.8824.



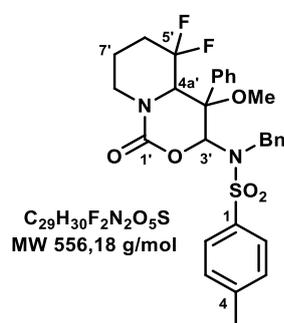
$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$
MW 327,16 g/mol

1-Benzyl-5-fluoro-6-methoxy-5-(*o*-tolyl)piperidin-2-one (51).

The title compound was prepared according to **G.P.E.** starting from **30** (20 mg, 72.2 μmol , 1 equiv.) and SelectfluorTM (52 mg, 144 μmol , 2 equiv.) in a 1:1 mixture of $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ (1 mL). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 8:2 to 6:4, v/v) to give compound **51** as a colorless oil (12 mg, 52%). Mixture of diastereomers (ca. 85:15). $R_f = 0.5$ (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 1:1, v/v). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS): δ *major* diastereomer 7.45 – 6.79 (p.o., 8H, H_{Ar}), 5.21 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, $0.5 \times \text{NCH}_2$), 4.71 (d, $J = 3.7$

Hz, 1H, H-6), 4.02 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, $0.5 \times \text{NCH}_2$), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 2.85 – 2.57 (p.o., 2H, H-3, H-4), 2.52 – 2.40 (m, 1H, H-4'), 2.38 – 2.13 (p.o., 4H, H-3', CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ *maj.* diastereomer 169.5 (C, CO), 136.7 (C, C_{Ar}), 136.1 (C, C_{Ar}), 135.9 (C, C_{Ar}), 133.1 (d, $J = 1.2$ Hz, CH, CH_{Ar}), 129.3 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128.9 (d, $J = 1.2$ Hz, CH, CH_{Ar}), 128.8 (CH, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.7 (CH, CH_{Ar}), 126.1 (d, $J = 7.2$ Hz, CH, CH_{Ar}), 125.8 (CH, CH_{Ar}), 96.1 (d, $J = 183.3$ Hz, C, CF), 89.4 (d, $J = 24.0$ Hz, CH, C-6), 59.7 (d, $J = 5.1$ Hz, CH_3 , OCH_3), 48.4 (CH_2 , NCH_2), 29.3 (d, $J = 10.3$ Hz, CH_2 , C-3), 26.9 (d, $J = 24.6$ Hz, CH_2 , C-4), 21.2 (d, $J = 8.8$ Hz, CH_3 , CCH_3) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, decpld., CDCl_3): δ -151.0 (s, F *maj.*) -151.3 (s, F *min.*) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2967, 1678, 1418, 1215, 855, 765$ cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FNO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 328.1708 found, 328.1707. HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNNaO}_2$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 350.1527 found, 350.1527.

Synthesis of Compound 54.



N-Benzyl-*N*-(5,5-difluoro-4-methoxy-1-oxo-4-phenyl-4a,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-3-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide (54).

A single-necked round-bottomed flask was charged with compound **43** (ca. 43 mg, 170 μmol , 1 equiv.), ynamide **52**²⁰³ (73.7 mg, 204 μmol , 1.2 equiv.) and dry dichloromethane (2 mL) under an argon atmosphere. TMSOTf (ca. 62 μL , 340 μmol , 2 equiv.) was added at -78°C and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 h. Next, H_2O was added (2 mL) and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 three times (3×5 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered over a cotton plug and evaporated under reduced atmosphere. The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ EtOAc 10:1 to 9:1, v/v) to give compound **54** as a colorless oil (50 mg, 60%). Mixture of diastereomers (ca. 6:4). $R_f = 0.9$ (SiO_2 , petroleum ether/ EtOAc 1:1, v/v). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS): δ 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1.2H, $2 \times \text{H}_{\text{Ar}}$ *maj.*), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.7H, $2 \times \text{H}_{\text{Ar}}$ *min.*), 7.39 – 7.00 (p.o., 12.0H, H_{Ar} *maj.*, H_{Ar} *min.*), 6.35 (s, 0.4H, H-3' *min.*), 6.28 (s, 0.6H, H-3' *maj.*), 5.38 – 5.30 (m, 0.4H, H-4a' *min.*), 4.58 – 4.43 (p.o., 1.8H, $0.5 \times \text{NCH}_2$ *maj.*, NCH_2 *min.*, H-4a' *maj.*), 4.41 – 4.29 (m, 0.6H, $0.5 \times \text{NCH}_2$ *maj.*), 3.97 (br d, $J = 13.4$ Hz, 0.6H, H-8 *maj.*), 3.46 – 3.31 (p.o., 1.6H, H-8 *min.*, OCH_3 *min.*), 3.19 (s, 1.8H, OCH_3 *maj.*), 3.02 – 2.76 (p.o., 1.2H, H-8' *maj.*, H-8 *min.*, H-8' *min.*), 2.42 (s, 1.8H, CH_3 *maj.*), 2.40 (s, 1.2H, CH_3 *min.*), 2.19 – 1.90 (p.o., 2H, H-6 *maj.*, H-6 *min.*, H-6' *maj.*, H-6' *min.*), 1.86 – 1.65 (p.o., 1.2H, H-7 *maj.*, H-7' *maj.*), 1.65

[203] Han, P. ; Mao, Z.-Y. ; Li, M. ; Si, C.-M. ; Wei, B.-G. ; Lin G.-Q. *J. Org. Chem.*, **2020** 85, 4740.

– 1.50 (p.o., 0.8H, H-7 *min.*, H7' *min.*) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 153.6 (C, CO *min.*), 152.9 (C, CO *maj.*), 144.5 (C, C_{Ar} *maj.*), 144.0 (C, C_{Ar} *min.*), 137.5 (C, C_{Ar} *min.*), 137.0 (C, C_{Ar} *min.*), 136.8 (C, C_{Ar} *maj.*), 136.8 (C, C_{Ar} *maj.*), 135.0 (C, C_{Ar} *maj.*), 135.0 (C, C_{Ar} *min.*), 131.9 (C, C_{Ar} *min.*), 131.9 (C, C_{Ar} *maj.*), 130.0 – 128.0 (CH, CH_{Ar} *maj.*, CH_{Ar} *min.*), 123.7 (CH, C-3' *min.*), 123.0 (CH, C-3' *maj.*), 119.8 (dd, $J = 252.4, 237.6$ Hz, C, CF_2 *min.*), 118.4 (dd, $J = 252.2, 237.9$ Hz, C, CF_2 *maj.*), 84.0 – 83.0 (p.o., $2 \times$ CH, C-4a' *maj.*, C-4a' *min.*), 56.2 (CH_3 , OCH_3 *min.*), 55.3 (CH_3 , OCH_3 *maj.*), 53.0 (CH_2 , NCH_2 *min.*), 52.3 (CH_2 , NCH_2 *maj.*), 38.0 (CH_2 , C-8' *min.*), 37.5 (CH_2 , C-8' *maj.*), 28.3 – 27.4 (p.o., $2 \times$ CH_2 , C-6' *min.*, C-6' *maj.*), 22.1 (d, $J = 8.7$ Hz, CH_2 , C-7' *min.*), 21.8 (d, $J = 8.8$ Hz, CH_2 , C-7' *maj.*), 21.7 (CH_3 *min.*), 21.6 (CH_3 *maj.*) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, decpld., CDCl_3): δ – 106.0 (d, $J = 248.0$ Hz, F *min.*), –106.2 (d, $J = 248.6$ Hz, F *maj.*), –109.2 (d, $J = 248.0$ Hz, F' *min.*), –109.3 (d, $J = 248.6$ Hz, F' *maj.*) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2939, 1729, 1499, 1449, 1360, 1214, 1120, 1044, 965, 892$ cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 557.1924 found, 557.1923. HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 579.1740 found, 579.1736. HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{KN}_2\text{O}_5\text{S}$ [$\text{M} + \text{K}$] $^+$ 595.1484 found, 595.1475.

Ismaël Félix Dondasse

Fonctionnalisation β -C(sp²)-H des énammides : Application à la synthèse d'hétérocycles azotés d'intérêt biologique

Résumé:

L'objectif de ces travaux de thèse a consisté à développer des nouvelles méthodes de fonctionnalisation d'énammides non aromatiques mettant en œuvre soit un processus radicalaire soit une catalyse métallique, méthodes économiques en atomes et en étapes, pour la génération efficace de liaisons C-C et C-X. Ces réactions permettent l'accès à des motifs aminés porteurs de plusieurs fonctionnalités précurseurs de diversité moléculaire.

Dans un premier temps, nous avons développé l'alkylation régiosélective sur la position C-3 d'énammides *via* la chimie radicalaire des xanthates permettant d'accéder au motif acyl γ -amino- β,γ -insaturé, bloc de construction polyvalent d'intérêt biologique.

Dans une deuxième partie, nous avons étudié l'introduction de bore sur les énammides *via* une catalyse à l'iridium (III) offrant l'accès à des composés porteurs du motif β -aminoborate, présent dans certains principes actifs de médicaments et qui peuvent être transformés en plusieurs fonctionnalités.

Mots clés : Enamide, Xanthate, Alkylation, Borylation, Iridium, Catalyse

β -C(sp²)-H functionalization of enamides: Application to the synthesis of potent biological active nitrogen-containing heterocycles

Abstract:

The aim of this PhD thesis consisted to develop new methods to functionalize non-aromatic enamides, electron-rich olefins, using either a free radical process or a metal catalysis, both of them are atom- and step-economic methods for the generation of C-C and C-X bonds in order to access high molecular diversity in nitrogen-containing cyclic and acyclic compounds.

Initially, we thus developed the regioselective C-3 alkylation of non-aromatic enamides by applying radical xanthate chemistry allowing access to the γ -amino- β,γ -unsaturated acyl motif, a versatile building block of biological interest. Of note, this original reaction was totally regioselective and exhibited broad substrate scope and good functional group tolerance.

Then, we studied the introduction of boron on enamides by using iridium (III) catalysis, providing access to compounds carrying a β -aminoboronate scaffold, present in some pharmaceuticals. This methodology was carried out under mild reaction conditions allowing the late-stage borylation of C(sp²)-H bonds of complex molecules. We also demonstrated that these just generated C-3 borylated enamides could be exploited in palladium cross-coupling reactions and converted into valuable 3,3-dihalogenopiperidine derivatives in only five minutes with good overall yields.

Keywords : Enamide, Xanthate, Alkylation, Borylation, Iridium, Catalysis



ICOA
Université d'Orléans, Pôle chimie
BP 6759, Rue de Chartres
45067 Orléans cedex 2

