



**HAL**  
open science

## Fonctionnalisation directe de composés hétéroaromatiques par la chimie des xanthates

Vincent Revil Baudard

► **To cite this version:**

Vincent Revil Baudard. Fonctionnalisation directe de composés hétéroaromatiques par la chimie des xanthates. Chimie organique. Université Paris Saclay (COMUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLX064 . tel-01905385

**HAL Id: tel-01905385**

**<https://pastel.hal.science/tel-01905385>**

Submitted on 25 Oct 2018

**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.

# FONCTIONNALISATION DIRECTE DE COMPOSES HETEROAROMATIQUES PAR LA CHIMIE DES XANTHATES

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à l'École Polytechnique

École doctorale n°573 : INTERFACES :  
Approches Interdisciplinaires,  
Fondements, Applications et Innovation

Spécialité de doctorat: Chimie

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 11 octobre 2018, par

**Vincent REVIL-BAUDARD**

Composition du Jury :

Laurent EI KAIM Professeur, ENSTA ParisTech (UMR 7652)	Président
Laurence MIESCH Chargée de Recherche, Université de Strasbourg (UMR 7177)	Rapporteur
Giang VO-THANH Professeur, Université Paris-Sud 11 (UMR 8182)	Rapporteur
David BERNIER Docteur, Bayer S.A.S	Examineur
Jean-Pierre VORS Docteur, Bayer S.A.S	Examineur
Samir Z. ZARD Professeur, École Polytechnique (UMR 7652)	Directeur de thèse



# FONCTIONNALISATION DIRECTE DE COMPOSES HETEROAROMATIQUES PAR LA CHIMIE DES XANTHATES

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à l'École Polytechnique

École doctorale n°573 : INTERFACES  
Spécialité de doctorat: Chimie

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 11 octobre 2018, par

**Vincent REVIL-BAUDARD**

Composition du Jury :

Laurent EI KAIM Professeur, ENSTA ParisTech (UMR 7652)	Président
Laurence MIESCH Chargée de Recherche, Université de Strasbourg (UMR 7177)	Rapporteur
Giang VO-THANH Professeur, Université Paris-Sud 11 (UMR 8182)	Rapporteur
David BERNIER Docteur, Bayer S.A.S	Examineur
Jean-Pierre VORS Docteur, Bayer S.A.S	Examineur
Samir Z. ZARD Professeur, École Polytechnique (UMR 7652)	Directeur de thèse



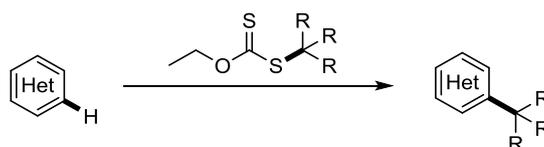
Lors de la recherche de principes actifs de médicaments ou de produits phytosanitaires, il est très important d'étudier ce qu'on appelle l'espace chimique autour du produit en question. Cela consiste à synthétiser de nombreux autres composés similaires, en faisant varier certains substituants, pour tester leurs propriétés biologiques et ainsi déterminer l'influence de ces variations. Cependant, cette étude nécessite normalement de faire la synthèse totale de chaque composé à tester, ce qui peut être très fastidieux et coûteux. En revanche, pouvoir introduire la fonctionnalité souhaitée lors de la dernière étape de synthèse, sur un composé commun à tous les autres, permettrait une étude beaucoup plus efficace et moins coûteuse. Les cycles hétéroaromatiques sont des structures clés en chimie médicinale et en agrochimie, et un grand nombre d'études ont porté sur leur modification tardive. La chimie radicalaire des xanthates, développée au laboratoire, est apparue comme étant particulièrement adaptée à cette stratégie, grâce à sa grande tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels et son faible coût.

Dans ce manuscrit nous commencerons par rappeler les principes de la chimie radicalaire et nous ferons un tour d'horizon non exhaustif de la chimie des xanthates appliquée à l'addition sur des oléfines non activées (Chapitre I). Nous montrerons ensuite les applications de la chimie radicalaire des xanthates à l'addition sur des composés aromatiques et hétéroaromatiques, lors de réactions intramoléculaires, puis intermoléculaires (Chapitre II)

Dans une première partie, nous discuterons de l'alkylation radicalaire de noyaux hétéroaromatiques utilisant les méthodes rapportées dans la littérature (Chapitre III) avant de rentrer dans le vif du sujet en présentant la *tert*-butylation d'hétéroaryles par la chimie des xanthate développée pendant cette thèse (Chapitre IV).

Déoulant des résultats obtenus, nous compléterons cette étude en l'étendant à d'autres substrats tertiaires, permettant d'introduire des groupements plus polaires comme un motif diol, ou encore des structures originales comme un motif adamantane (Chapitre V).

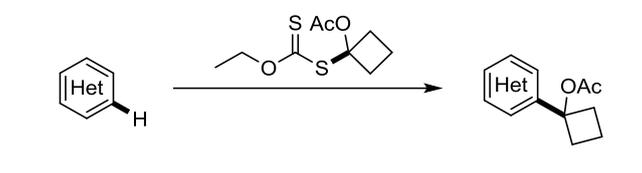
### *Addition de Radicaux Tertiaires sur des Hétéroaryles*



Par la suite, une ouverture sur les xanthates secondaires sera présentée, montrant la possibilité d'introduire des groupements isopropyles par exemple, mais aussi d'autres groupements secondaires (Chapitre VI).

Dans une seconde partie, nous étudierons la faisabilité de l'introduction sur des cycles hétéroaromatiques d'un groupement cyclobutanol, protégé par un acétate. Ce dernier groupement devrait être suffisant pour contrebalancer la déstabilisation du radical cyclobutyle et ainsi permettre son addition sur des oléfines et des hétéroaromatiques (Chapitre VII).

***Introduction d'un Motif Cyclobutanol Protégé  
sur des Noyaux Hétéroaromatiques***

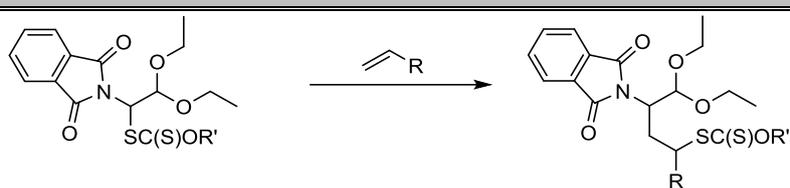


Ensuite, nous étudierons la synthèse et la réactivité d'un xanthate de dichlorométhyle (Chapitre VIII). Ce xanthate pourrait alors ouvrir la possibilité d'introduire cette fonctionnalité sur des hétéroaromatiques, nous permettant alors d'accéder à la richesse synthétique qu'un motif dichlorométhyle peu représenté.

Une approche à la fonctionnalisation régiosélective de dérivés *N*-alkylimidazoles sera aussi présentée dans le but d'introduire des groupements variés sur la position 5 sélectivement (Chapitre IX).

Pour finir, dans l'optique de développer en parallèle de nouvelles réactions permettant de former des composés hétéroaromatiques, nous étudierons l'introduction d'un motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde protégé par des groupements orthogonaux (phtalimide et acétal). Un xanthate correspondant sera développé et son addition sur des oléfine expérimentée. Généralement, ces groupements sont très difficiles à obtenir et à manipuler, mais les groupements protecteurs judicieusement sélectionnés ici, permettrons normalement leur préparation et leur réaction de manière très aisée (Chapitre X).

*Addition d'un motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde sur des oléfines*



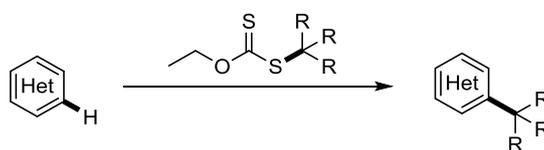
When developing new drugs or phytopharmaceutical compounds, it is of importance to study what is called the chemical space around a potential target. It consists in the preparation of numerous similar compounds to test their biological activities to check the influence of small variations of the structure. However, this study usually requires the total synthesis of each compound, which can be tedious and costly. Being able to incorporate the desired modification at the last step on a common synthetic intermediate before the biological evaluation, enables a much faster and cost-effective investigation. Heteroaromatic rings are key structures in medicinal and agrochemistry, and a lot of research has been focused on their late-stage modification. The xanthate radical chemistry, developed in our laboratory, is particularly suitable for this purpose thanks to its low cost and high tolerance towards functional groups.

In this manuscript, we will present, in a first place, the basics of radical chemistry before giving an insight on xanthate radical addition to olefins (Chapitre I). Then, the application of this xanthate chemistry to intra- and intermolecular additions to aromatic and heteroaromatic compounds will be discussed (Chapitre II).

As a first part, a non-exhaustive list of existing methods for the radical alkylation of heteroarene will be presented (Chapitre III), before getting into the substance of this thesis by disclosing the radical *tert*-butylation of heteroaromatic structures *via* xanthate chemistry (Chapitre IV).

Based on the previous results, this study will be extended to other tertiary radicals. We will enable the introduction of more polar groups, such as a protected diol moiety, or more complex structures such as adamantyl groups (Chapitre V).

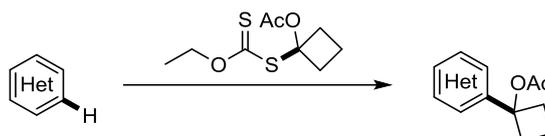
### ***Tertiary Radical Additions to Heteroaromatic Compounds***



Furthermore, the reactivity of secondary xanthates will be also presented, opening the possibilities for isopropylation for example, but also for the introduction of other secondary scaffolds (Chapitre VI).

As a second part, the feasibility of incorporating an acetate-protected cyclobutanol derivative to heteroaromatic rings will be studied. This acetoxy substituent on the radical center should be enough to overcome the instability of the cyclobutyl radical and should thus enable its addition to olefins and heteroaromatic rings using xanthate methodology. (Chapitre VII).

***Incorporation of a Protected Cyclobutanol Moiety  
to Heteroaromatic Rings***

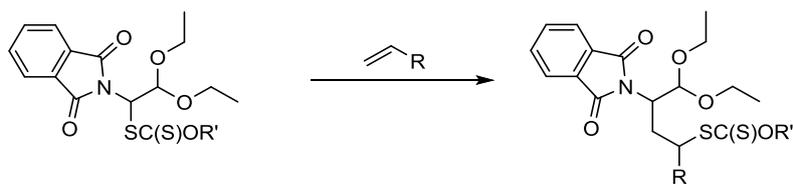


Following this, a dichloromethyl derived xanthate will be prepared and its reactivity studied (Chapitre VIII). This xanthate could not only give us an access to the introduction of a dichloromethyl group to heteroarene but also to the rich synthetic potential of a dichloromethyl moiety.

A regioselective functionalization of *N*-alkylimidazole derivatives will be also presented. The aim of this project is the selective introduction of various functional groups to the 5-position of the imidazole ring. (Chapitre IX).

To conclude, and in order to furnish new strategies for the heteroaromatic rings preparation, the introduction of an  $\alpha$ -aminoaldehyde moiety to olefins will be presented. The preparation of the corresponding xanthate will be disclosed, as well as its addition to various olefins. Usually, the aminoaldehyde group is not easy to obtain and is tedious to work with. However, the chosen orthogonal protecting groups, here, should enable an easy preparation and use of this versatile  $\alpha$ -aminoaldehyde moiety (Chapitre X).

*Addition of an  $\alpha$ -aminoaldehyde moiety to olefins*



<b>A</b>	Ac	acétyle
	AIBN	2,2'-azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
	APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
	Ar	aromatique
<b>B</b>	Bn	benzyle
<b>C</b>	cat.	catalytique
	CCM	chromatographie sur couche mince
	conc.	concentré
	CSA	acide camphorsulfonique
<b>D</b>	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
	DBP	Peroxyde de dibenzoyle
	DCE	1,2-dichloroéthane
	dia	diastéréoisomère
	DLP	peroxyde de dilauroyle
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	DMSO	diméthylsulfoxyde
	DTBP	peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle
	<b>E</b>	Et
equiv		équivalent
E <sub>s</sub>		énergie de stabilisation
<b>G</b>	G	groupe fonctionnel
	HOMO, HO	orbitale haute occupée
	Hz	Hertz
	hν	initiation photochimique
	iPr	isopropyle
	IR	spectroscopie infrarouge
	Het	hétéroaromatique
	<b>K</b>	<i>k</i>
kJ		kiloJoule
kcal		kilocalorie
<b>L</b>	LUMO, BV	orbitale basse vacante
	LogP	valeur de lipophilicité (partition octanol/eau)

	LogS	valeur de solubilité aqueuse
<b>M</b>	M	molarité (mole par litre)
	Me	méthyle
	MIDA	<i>N</i> -methyloiminodiacetate
	min	minute
	mol	mole
<b>N</b>	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
	Nu	nucléophile
<b>P</b>	Ph	phényle
	Phth	phtalimide
	Piv	pivaloyle
	pKa	constante d'acidité
	ppm	partie par millions
<b>R</b>	r.d.	ratio diastéréoisomérique
	RMN	résonance magnétique nucléaire
<b>S</b>	s	seconde
	S <sub>H</sub> 2	substitution homolytique bimoléculaire
	S <sub>N</sub> 2	substitution nucléophile bimoléculaire
	SOMO	orbitale moléculaire simplement occupée
<b>T</b>	T	température
	t.a.	température ambiante
	TBHP	hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
	TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
	TFA	acide trifluoroacétique
	tPSA	aire de la surface polaire d'un composé
	Ts	tosyle
<b>Symboles</b>	°C	degrés Celsius
	Δ	reflux

*Tout au long de ce manuscrit, les amorceurs radicalaires seront indiqués entre parenthèses s'ils sont utilisés en quantité substœchiométrique.*

*Les molécules sont numérotées de façon arbitraire par le numéro du chapitre où elles apparaissent, indiqué en chiffres romains, suivi d'un chiffre arabe correspondant à leur ordre d'apparition dans le texte. Cette numérotation est reprise dans la partie expérimentale.*

*Enfin, pour des raisons de praticité par rapport aux publications dans des journaux internationaux, la partie expérimentale est rédigée en anglais.*



---

<b>Chapitre I. Fonctionnalisation de Liaisons C–H, Chimie Radicalaire et Xanthates</b>	<b>5</b>
<b>I.1. De la Fonctionnalisation des Liaisons C–H à la Modification de Composés Bioactifs</b>	<b>7</b>
I.1.1. Un concept historique	7
I.1.2. Une boîte à outils puissante pour la synthèse organique	8
I.1.3. Une place privilégiée pour la chimie radicalaire	9
<b>I.2. Quelques Principes de Base de la Chimie Radicalaire</b>	<b>10</b>
I.2.1. Structure des radicaux et généralités	10
I.2.2. Réactions radicalaires	15
<b>I.3. Concernant les Xanthates</b>	<b>24</b>
I.3.1. Une découverte inattendue	25
I.3.2. Une étape dégénérée pour une réaction bien contrôlée	26
I.3.3. Comment accéder aux xanthates ?	31
<b>I.4. Quelques Exemples d’Additions de Xanthates sur des Oléfines</b>	<b>32</b>
I.4.1. Un outil pour décorer des composés plus ou moins élaborés	32
I.4.2. Que faire du groupement xanthate après l’addition ?	38
<b>Chapitre II. Addition de Xanthates sur des Composés (Hétéro)aromatiques</b>	<b>43</b>
<b>II.1. Cyclisation Radicalaire sur des Aromatiques</b>	<b>45</b>
<b>II.2. Additions intermoléculaires sur des composés hétéroaromatiques</b>	<b>50</b>
II.2.1. Additions sur les azoles et leurs dérivés.	51
II.2.2. Généralisation des additions sur des dérivés hétéroaromatiques	55
<b>Chapitre III. Addition de Radicaux Secondaires et Tertiaires sur des Hétéroaryles</b>	<b>49</b>
<b>III.1. Les réactions de Minisci : la méthode historique</b>	<b>67</b>
<b>III.2. L’héritage de la chimie de Minisci</b>	<b>68</b>
<b>Chapitre IV. Incorporation du Motif <i>tert</i>-Butyle sur des Cycles Hétéroaromatiques</b>	<b>73</b>
<b>IV.1. Le groupement <i>tert</i>-butyle</b>	<b>75</b>
<b>IV.2. Xanthates et <i>tert</i>-Butyles</b>	<b>77</b>
IV.2.1. Synthèse du xanthate de <i>S-tert</i> -butyle	77
IV.2.2. Addition de groupements <i>tert</i> -butyle sur des oléfines	78
<b>IV.3. <i>tert</i>-Butylation d’Hétéroaryles par la Chimie Radicalaire des Xanthates</b>	<b>79</b>
IV.3.1. Premier essai et optimisation des conditions	79
IV.3.2. Additions radicalaires	84
IV.3.3. Deuxième optimisation	87
IV.3.4. Etude de l’addition d’un groupement <i>tert</i> -butyle sur des composés hétéroaromatiques par la chimie des xanthates	89

**Chapitre V. Extension de la Réaction de tert-Butylation à d'Autres Xanthates Tertiaires 109**

<b>V.1. Introduction de Groupements Polaires Tertiaires</b>	<b>111</b>
V.1.1. Modifier la polarité d'un substrat par l'introduction de groupements tertiaires	111
V.1.2. Evaluation de l'efficacité de l'addition du motif 1,3-diol tertiaire	112
<b>V.2. Adamantylation d'hétéroaryles</b>	<b>120</b>
V.2.1. Adamantane et composés bioactifs	120
V.2.2. Voies d'accès aux xanthates de 1-adamantyle	121
V.2.3. Addition du motif 1-adamantyle sur des composés hétéroaromatiques.	124

**Chapitre VI. Ouverture : Addition de Radicaux Secondaires sur des Composés**

**Hétéroaromatiques par la Chimie des Xanthates 129**

<b>VI.1. Isopropylation radicalaire d'hétéroaryles</b>	<b>131</b>
VI.1.1. Isopropyles et Xanthates	131
VI.1.2. Addition intermoléculaire de radicaux isopropyles sur des noyaux hétéroaromatiques	132
<b>VI.2. De l'isopropylation à la généralisation des radicaux secondaires</b>	<b>136</b>
VI.2.1. De nouvelles applications des xanthates en synthèse organique	137
VI.2.2. Cycloalkylation de noyaux hétéroaromatiques	141

**Chapitre VII. Développement d'un Xanthate Dérivé du Cyclobutane pour Permettre**

**l'Addition de Cycles à 4 Chaînon 153**

<b>VII.1. Comment compenser la déstabilisation d'un radical due à sa géométrie ?</b>	<b>153</b>
<b>VII.2. Xanthates et acétoxy-cyclobutylations</b>	<b>155</b>
VII.2.1. Préparation d'un xanthate d'acétoxy-cyclobutyle	155
VII.2.2. Acétoxy-cyclobutylation d'hétéroaryles	159
VII.2.3. Additions sur des oléfines	162

**Chapitre VIII. Synthèse d'un Xanthate de S-dichlorométhyle et ses Applications 165**

<b>VIII.1. De la cyanation directe d'hétéroaryles au motif dichlorométhyle.</b>	<b>167</b>
VIII.1.1. Origines du projet	167
VIII.1.2. Introduire un groupement dichlorométhyle sur des cycles hétéroaromatiques	169
VIII.1.3. Vers un nouvel accès aux xanthates dichlorométhylés.	170
<b>VIII.2. Introduction d'un groupement dichlorométhyle sur des hétéroaryles</b>	<b>173</b>
VIII.2.1. Fonctionnalisation de la caféine	173
VIII.2.2. Application à d'autres noyaux aromatiques	174

**Chapitre IX. Alkylation Régiosélective de la Position 5 des N-alkylimidazoles 170**

---

<b>IX.1. Triazoles, Imidazoles et fongicides</b>	<b>181</b>
<b>IX.2. Fonctionnaliser la position 5 d'un dérivé <i>N</i>-alkylimidazole</b>	<b>182</b>
IX.2.1. Quelques méthodes existantes	182
IX.2.2. La chimie radicalaire des xanthates : un avantage ?	183
<b>IX.3. Une approche par les xanthates à l'alkylation régiosélective</b>	<b>185</b>
IX.3.1. Essais préliminaires	185
IX.3.2. Optimisation de l'addition radicalaire	187
IX.3.3. Application à d'autres xanthates	189
IX.3.4. Des dérivés de 2-phénylimidazoles à la rescousse ?	191
<b>Chapitre X. Addition d'un Motif <math>\alpha</math>-Aminoaldéhyde sur des Oléfines</b>	<b>199</b>
<b>X.1. Accéder au motif <math>\alpha</math>-aminoaldéhyde</b>	<b>201</b>
X.1.1. Un groupement versatile en chimie	201
X.1.2. Quelques préparations de dérivés $\alpha$ -aminoaldéhydes	203
X.1.3. Xanthates, Amines et Aldéhydes	205
<b>X.2. Un Nouveau Xanthate Permettant l'Introduction d'un Aldéhyde et d'une Amine</b>	
<b>Protégés</b>	<b>206</b>
X.2.1. Synthèse du xanthate <b>X.24</b>	206
X.2.2. Application : additions sur des alcènes terminaux	208
X.2.3. Déxanthylation réductrice	212
X.2.4. Un nouvel accès aux 7-amino-5 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyrazines	213
<b>Summary of Described Compounds</b>	<b>227</b>
<b>General Information</b>	<b>234</b>
<b>General Procedures</b>	<b>235</b>
<b>Description of the prepared compounds</b>	<b>237</b>



# **INTRODUCTION GENERALE**



Depuis une vingtaine d'années environ, nous assistons à une croissance vertigineuse des études et des applications de la chimie portant sur la fonctionnalisation des liaisons C–H. De cet engouement a résulté le développement de méthodologies permettant une approche originale à la synthèse ou à la modification de composés, naturels ou non.

Parmi ces méthodes, la chimie radicalaire est bien représentée. Longtemps abhorrée (à tort) pour son imprévisibilité et sa propension à engendrer polymères ou goudrons, cette chimie retrouve peu à peu une place privilégiée dans le cœur des chimistes organiciens. Ce regain d'intérêt se manifeste par la (re)naissance et le développement de nombreuses réactions, comme la photochimie, les additions radicalaires, les abstractions d'hydrogène, entre autres, montrant l'importance des radicaux libres en chimie organique.

Les travaux décrits dans cette thèse s'inscrivent dans cette grande thématique, où nous avons cherché à poursuivre l'exploration des possibilités de la chimie radicalaire des xanthates, développée au laboratoire, ici appliquée aux fonctionnalisations des liaisons C–H de composés heteroaromatiques.

Le terme « fonctionnalisation des liaisons C–H » qui va être utilisé tout au long de ce manuscrit, représente toutes les réactions chimiques qui impliquent la conversion d'une liaison C–H en une liaison avec un autre groupement fonctionnel. Ce terme couvre aussi bien les réactions d'activation C–H (insertion d'un métal dans une liaison C–H), les réactions radicalaires, les substitutions nucléophiles ou électrophiles.

Ce manuscrit, n'a pas pour objectif de faire une description exhaustive des réactions radicalaires ou des fonctionnalisations des liaisons C–H de la littérature. Néanmoins, une bibliographie succincte comportant des références sélectionnées sera présentée afin de faciliter la bonne compréhension du travail effectué durant cette thèse.



**Chapitre I.**  
**Fonctionnalisation de Liaisons C–H,**  
**Chimie Radicalaire et Xanthates**

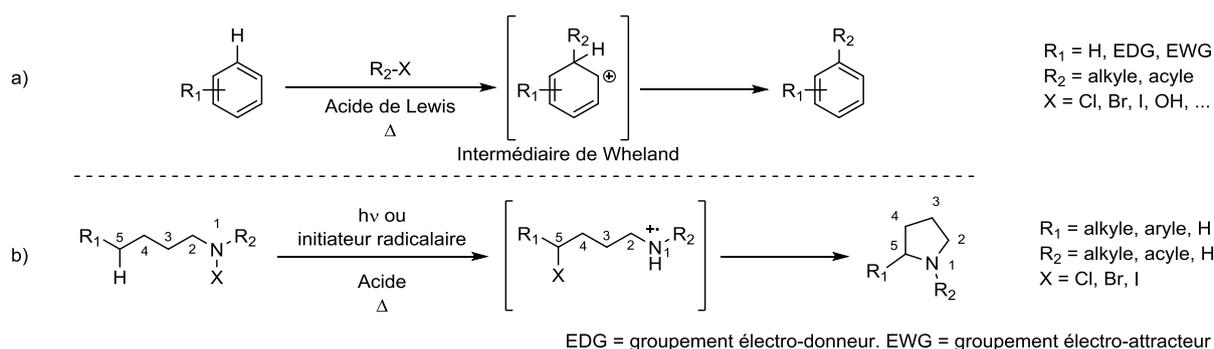


# I.1. De la Fonctionnalisation des Liaisons C–H à la Modification de Composés Bioactifs

## I.1.1. Un concept historique

Le rêve du chimiste organicien qui s'intéresse aux fonctionnalisations des liaisons C–H est de pouvoir effectuer des transformations de façon chimio-, régio- et stéréosélectives, à l'instar des processus biologiques enzymatiques dans la Nature. Cependant, bien que le terme « fonctionnalisation de liaisons C–H » soit relativement récent, le concept lui-même date d'il y a plus d'une centaine d'année.<sup>1</sup> En effet, les halogénations radicalaires d'alcane, généralement données en exemple pour illustrer la chimie radicalaire, datent du XIX<sup>ème</sup> siècle, et correspondent aux premières fonctionnalisations de liaisons C–H décrites, bien que peu sélectives.<sup>2</sup>

D'autres réactions de ce type ont été développées dès la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle impliquant des processus pouvant être radicalaires ou ioniques. Les réactions de Friedel-Crafts,<sup>3</sup> par exemple, permettent de fonctionnaliser un composé aromatique par l'intermédiaire d'une substitution électrophile aromatique sur un centre C<sub>sp2</sub>–H. Nous pouvons aussi citer la réaction de Hoffmann-Löffler-Freytag<sup>4</sup> impliquant des centres C<sub>sp3</sub>–H, où un processus radicalaire est mis en jeu pour aboutir à une pyrrolidine (Schéma I-1).



**Schéma I-1 :** Exemples de fonctionnalisation de liaisons C–H. a) Réaction de Friedel-Crafts. b) Réaction de Hoffmann-Löffler-Freytag.

<sup>1</sup> Ishihara, Y.; Baran, P. *Synlett* **2010**, 1733–1745.

<sup>2</sup> Smith, M.; March, J. *March's advanced organic chemistry*, 6th ed.; John Wiley & Sons, I., Ed.; Hoboken, NJ, USA, **2007**.

<sup>3</sup> Friedel, C.; Crafts, J. M. *J. Chem. Soc.* **1877**, 32, 725.

<sup>4</sup> (a) Löffler, K.; Freytag, C. *Ber. der Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 3427–3431. (b) Hoffmann, A. W. *Ber. der Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 109–131.

Bien sûr, le développement de cette branche de la chimie organique ne se limite pas à ces quelques exemples. De nos jours, nombre de réactions ont été décrites et sont couramment utilisées pour fonctionnaliser des liaisons C–H, allant de la simple déprotonation à la réaction impliquant des catalyseurs métalliques élaborés.

### I.1.2. Une boîte à outils puissante pour la synthèse organique

Avec l'avènement de la chimie métallo-catalysée, les réactions d'activation C–H<sup>5</sup> (où un catalyseur métallique s'insère dans une liaison C–H) se sont ajoutées à la longue liste des réactions de fonctionnalisation des liaisons C–H, permettant ainsi de créer en quelque sorte une « boîte à outils réactionnelle ». Cette dernière permet aux chimistes organiciens, académiques ou industriels, de balayer rapidement les possibilités afin d'obtenir la fonctionnalisation de leur choix. On assiste alors à une nouvelle approche de la synthèse organique, permettant l'accès à des déconnexions retro-synthétiques considérées jusqu'alors comme difficiles.<sup>6</sup>

Récemment, Cernak *et al.* ont publié une revue dans le but de classer les réactions de fonctionnalisation des liaisons C–H.<sup>7</sup> Cet article est d'autant plus intéressant qu'il donne une méthode de sélection des réactions possibles en fonction des substrats concernés.

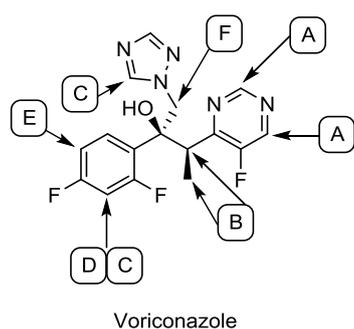
Par exemple l'examen de la structure du Voriconazole ci-après permet de déterminer les centres réactionnels possibles, et d'en déduire quelques méthodes à mettre en œuvre pour le fonctionnaliser (Schéma I-2).

---

<sup>5</sup> Pour des revues sur le sujet, se reporter à : (a) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885. (b) Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **2001**, No. 17, 2437–2450. (c) Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740.

<sup>6</sup> Godula, K. *Science*. **2006**, *312*, 67–72. (b) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369–375

<sup>7</sup> Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546–576.



- A = Addition-élimination sur centre  $sp^2$  électrophile  
 B = Réaction guidée par groupement directeur  
 C = Déprotonation  
 D = Addition-élimination sur centre  $sp^2$  nucléophile  
 E = Réaction guidée par les contraintes stériques  
 F = Abstraction d'hydrogène

Schéma I-2 : Etude des types de réactions possible pour fonctionnaliser le Voriconazole.<sup>7</sup>

Avec cet exemple, nous touchons à un point crucial de la fonctionnalisation des liaisons C–H : modifier un composé existant pour essayer d'optimiser son activité biologique par exemple. C'est le principe de la fonctionnalisation directe de composés élaborés (Late Stage Functionalization, noté LSF, en anglais) qui tend à être de plus en plus utilisée dans le monde industriel pour pouvoir explorer très rapidement l'espace chimique autour d'un composé bioactif. Une recherche plus efficace est alors possible, aussi bien lors de la recherche de principes actifs que lors d'études de la relation structure-activité. De plus, d'un point de vue de la propriété intellectuelle, cette méthode a un grand avantage car elle permet de couvrir plus rapidement et plus efficacement des structures difficilement accessibles par les méthodes de synthèse dites « conventionnelles ».<sup>8</sup>

### I.1.3. Une place privilégiée pour la chimie radicalaire

La chimie radicalaire est particulièrement adaptée pour ce genre de transformations. En effet, étant des espèces neutres, les radicaux tolèrent un grand nombre de groupements fonctionnels.<sup>9</sup> De plus, le substrat n'a pas besoin d'avoir des prédispositions structurales comme dans le cadre des réactions d'activation C–H où la régiosélectivité est déterminée par un groupement chélateur du catalyseur, déjà présent sur le substrat. Enfin, les réactions radicalaires peuvent aussi résoudre des problèmes de synthèse, comme l'alkylation des pyridines par

<sup>8</sup> (a) DiRocco, D. A.; Dykstra, K.; Krska, S.; Vachal, P.; Conway, D. V.; Tudge, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4802–4806. (b) Abid Masood, M.; Farrant, E.; Morao, I.; Bazin, M.; Perez, M.; Bunnage, M. E.; Fancy, S.-A.; Peakman, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 723–728. Pour des exemples de fonctionnalisation C-H sur des dérivés du celecoxib en guise d'illustration, voir : (c) Pham, M. V.; Ye, B.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10610–10614. (d) Dai, H.-X.; Stepan, A. F.; Plummer, M. S.; Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7222–7228.

<sup>9</sup> (a) Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford University Press, 2003. (b) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Les radicaux libres en chimie organique*; Masson, Ed.; 1993.

exemple. Bien connues en conditions radicalaires,<sup>10</sup> ces alkylations peuvent devenir un vrai cauchemar par substitution électrophile aromatique. Quand cette dernière est possible, elle doit être conduite à plus de 300 °C, du fait de la nature même de la pyridine, limitant ainsi grandement les possibilités de diversification.<sup>11</sup>

Durant cette thèse, nous nous sommes fixés comme objectif d'apporter des solutions complémentaires pour pouvoir effectuer des réactions radicalaires d'alkylation sur des hétérocycles aromatiques. Pour cela, nous avons choisi les xanthates comme précurseurs de radicaux qui ont déjà fait leurs preuves dans beaucoup de domaines, mais qui sont encore trop peu utilisés en fonctionnalisation de liaisons C–H.

## I.2. Quelques Principes de Base de la Chimie Radicalaire

Nous sommes entourés de radicaux. Ces derniers sont impliqués dans de nombreux processus tels que la combustion, les oxydations, ou certaines chaînes réactionnelles biologiques. A la paille, en revanche, bien que des soupçons sur leur existence aient été énoncés bien plus tôt, il est communément admis que Gomberg fût le premier à mettre en évidence l'existence d'une espèce radicalaire à la fin du XIXe siècle.<sup>12</sup>

Bien que les processus radicalaires ne soient pas limités aux centres réactionnels carbonés, nous nous focaliserons seulement sur ces derniers dans ce manuscrit.

### I.2.1. Structure des radicaux et généralités

Les radicaux sont issus de la rupture homolytique d'une liaison entre deux atomes, à la différence des espèces ioniques, qui quant à elles, sont issues d'une rupture hétérolytique. Plusieurs conséquences sont à tirer de ce phénomène. Premièrement, les radicaux sont des espèces neutres et sont ainsi peu sensibles aux effets de solvants dans la plupart des cas. Cela induit aussi une plus faible sensibilité aux effets stériques qu'en chimie ionique car il n'existe

---

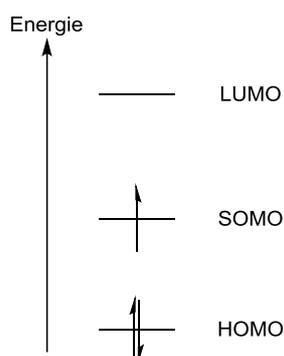
<sup>10</sup> Duncton, M. A. J. *MedChemComm* **2011**, 2, 1135–1161.

<sup>11</sup> Murakami, K.; Yamada, S.; Kaneda, T.; Itami, K. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9302–9332.

<sup>12</sup> Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.

pas de « couche de solvant » autour du radical comme il y a autour d'un ion, et pas de contre-ion. Ensuite, un radical donné présentera la même réactivité, quelle que soit sa méthode de génération. Les radicaux sont bien moins sujets aux réarrangements de Wagner-Meerwein que les carbocations par exemple, et les  $\beta$ -éliminations sont aussi fortement ralenties à l'inverse des carbanions. Enfin, leur capacité à arracher un hydrogène sur une molécule donnée dépendant essentiellement de l'énergie de liaison H–X, les protons labiles, qui doivent être protégés en chimie ionique, n'ont pas besoin de protection dans ce cas.<sup>9</sup>

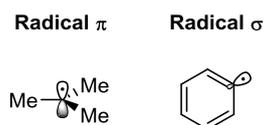
D'un point de vue orbitalaire, l'électron célibataire se trouve sur un autre type d'orbitale appelée SOMO en anglais (Singly Occupied Molecular Orbital) située entre l'orbitale HO (Haute Occupée, HOMO pour Highest Occupied Molecular Orbital en anglais), et BV (Basse Vacante, LUMO pour Lowest Unoccupied Molecular Orbital en anglais). Il faut donc considérer ces trois orbitales lors de *l'approximation des orbitales frontières* (Figure I-1).



**Figure I-1 :** Diagramme orbitalaire simplifié d'un radical. Les niveaux d'énergies ont été dessinés arbitrairement.

### I.2.1.1. Stabilité des radicaux

Les radicaux peuvent se classer dans deux catégories en fonction de leur structure. La première, les radicaux  $\pi$ , où l'électron célibataire se trouve dans une orbitale  $p$  pure, et les radicaux  $\sigma$ , où l'orbitale en question a un caractère  $s$  ( $s$  pur,  $sp$ ,  $sp^2$ ,  $sp^3$ ). L'hybridation n'est pas anodine quant à la stabilité des radicaux, en effet la déstabilisation du radical augmente avec son caractère  $s$ , ainsi le radical *tert*-butyle est beaucoup plus stable que le radical phényle en suivant ce raisonnement (Figure I-2).<sup>9</sup>



**Figure I-2 :** Exemples de radicaux  $\pi$  (*tert*-butyle) et  $\sigma$  (phényle).

Cependant, en chimie radicalaire, il est impossible de donner un critère de stabilité absolue à un radical donné. Il faut discriminer deux types de stabilité dont découle la stabilité globale de l'espèce : la *stabilité thermodynamique*, et la *stabilité cinétique*.

La stabilité thermodynamique peut s'estimer, par exemple, en examinant directement l'énergie de dissociation de la liaison C–H de l'alcane correspondant (noté BDE, pour Bond Dissociation Energy en anglais). Plus cette valeur sera faible, plus la dissociation sera aisée, et donc plus le radical formé stable. Pour avoir un ordre d'idée, l'énergie de stabilisation d'un radical ( $E_s$ ) est définie comme la différence de l'énergie de dissociation d'une liaison C–H du méthane avec celle du composé d'intérêt. Une valeur négative impliquera que le radical produit est moins stable que le radical méthyle, une valeur positive quant à elle implique une stabilisation par rapport à ce dernier (Figure I-3).<sup>9b,13</sup>

Radical								
BDE (kcal/mol)	113	109	105	101	100	98	96	90
$E_s$ (kcal/mol)	-8	-4	0	4	5	7	9	15

→ stabilisation

**Figure I-3 :** Stabilités relatives d'une sélection de radicaux carbonés. BDE : Bond Dissociation Energy, énergie de dissociation.  $E_s$  : Energie de stabilisation par rapport au radical méthyle.

Cependant, la stabilité thermodynamique ne permet pas d'expliquer ces phénomènes de radicaux persistants et stables. En simplifiant, la stabilité thermodynamique est liée à la facilité de produire le radical, mais ne permet pas d'apprécier complètement sa réactivité. En effet, le radical phényle (**I.1**) qui réagit très rapidement (à titre d'exemple, la constante de vitesse de la réaction d'abstraction d'un hydrogène du THF est de l'ordre de  $4,8 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ )<sup>14</sup> alors que le radical 2,4,6-tri-*tert*-butylphényle (**I.2**) a une demi-vie de l'ordre de 0.1 s, alors que ces deux radicaux ont une énergie de dissociation (BDE) comparable (Figure I-4).

<sup>13</sup> (a) Leroy, G.; Sana, M.; Wilante, C.; Nemba, R. M. *J. Mol. Struct.* **1989**, *198*, 159–173. (b) Hioe, J.; Zipse, H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3609. (c) Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263. (d) Tian, Z.; Fattahi, A.; Lis, L.; Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 17087–17092.

<sup>14</sup> Huyser, E. S. *Methods in Free-Radical Chemistry*, M. Drecker.; New York, **1969**.

Il faut donc décrire la stabilité des radicaux par un autre facteur, la stabilité cinétique, qui est liée au fait que les radicaux sont des espèces qui possèdent une durée de vie limitée allant de  $10^{-9}$  s (pour les composés réagissant à une vitesse proche de la vitesse de diffusion) à plusieurs mois voire à plusieurs années. Cela est dû au simple fait qu'ils peuvent réagir entre eux plus ou moins rapidement. Trois catégories de radicaux peuvent être alors discriminées, selon leur durée de vie.

La première, les radicaux qui ont une durée de vie inférieure à  $10^{-3}$  s (appelés radicaux réactifs, ou fugaces), concerne la plupart des processus radicalaires. La seconde concerne les radicaux dont leur durée de vie se trouve « artificiellement » rallongée (par de l'encombrement stérique par exemple) : les radicaux persistants.<sup>15</sup> La dernière catégorie regroupe les radicaux considérés comme stables qui ont une longévité beaucoup plus importante.

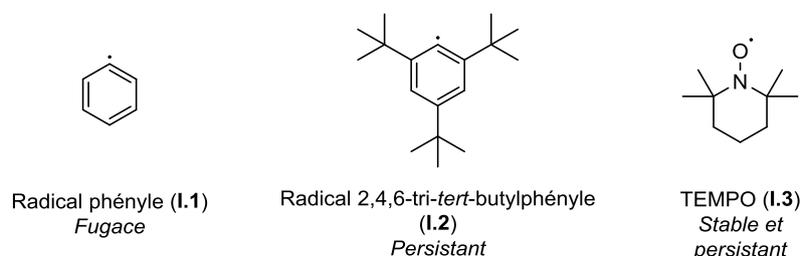


Figure I-4 : Exemples de radicaux fugace (I.1), persistant (I.2) et stable (I.3).

Les stabilités cinétiques et thermodynamiques des radicaux permettent d'expliquer une partie importante de leur réactivité mais ces critères ne permettent pas d'expliquer certaines observations. En effet, l'addition d'un radical cyclohexyle sur l'acrylate de méthyle (oléfine appauvrie en électrons) est environ 6000 fois plus rapide que la même addition sur le hex-1-ène (oléfine plutôt riche en électrons).<sup>9b</sup> Pour comprendre ce phénomène, nous devons introduire la notion de polarité des radicaux.

### I.2.1.2. Le caractère ambiphile des radicaux

Les groupements fonctionnels qui entourent un radical ne sont pas sans effet. Si ce dernier est entouré de groupements électro-donneurs, cela aura pour effet de le rendre plus facile à oxyder. En revanche, s'il est entouré par des groupements électro-attracteurs, il sera plus facilement réduit. C'est la base du raisonnement sur le caractère ambiphile des radicaux. En

<sup>15</sup> Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 13–19.

fonction de son environnement il aura un caractère nucléophile (plutôt oxydable) ou électrophile (plutôt réductible) (Figure I-5).

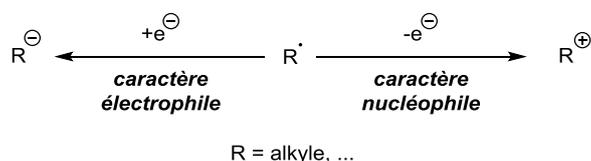


Figure I-5 : Caractère ambiphile des radicaux.

D'un point de vue orbitalaire, en appliquant la théorie des orbitales frontières, cela représente un enfouissement de la SOMO pour les radicaux plutôt électrophiles, et au contraire une augmentation de l'énergie de la SOMO pour les radicaux plutôt nucléophiles. D'un point de vue pratique, plus le carbocation correspondant est stabilisé, plus le radical sera nucléophile, et *vice-versa*, plus le carbanion sera stabilisé, plus le radical sera électrophile (Figure I-6).<sup>16</sup>

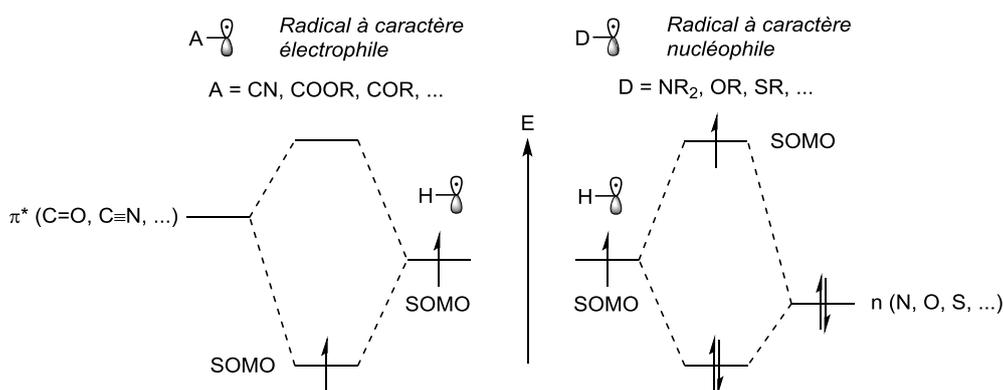


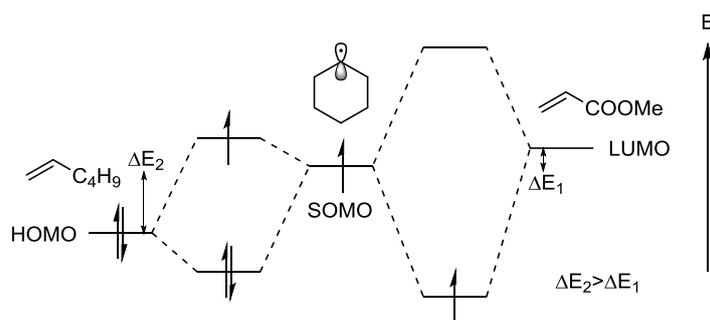
Figure I-6 : Effets des substituants sur le caractère électrophile ou nucléophile d'un radical : abaissement ou augmentation de l'énergie de la SOMO en fonction des interactions avec les orbitales voisines. Les niveaux d'énergie sont dessinés arbitrairement.

Ce diagramme nous montre que peu importe la nature du groupement avoisinant le radical, ce dernier sera stabilisé.

Avec ce concept à l'esprit, la rationalisation de l'observation énoncée précédemment avec le radical cyclohexyle devient possible. Le principe de recouvrement maximum indique que la SOMO interagira fortement avec l'orbitale la plus proche en énergie. Ainsi, deux cas de figure s'offrent à nous pour que l'addition ait lieu. Soit l'interaction principale est l'interaction à trois électrons SOMO $\leftrightarrow$ HOMO avec l'oléfine, soit une interaction à un électron SOMO $\leftrightarrow$ LUMO.

<sup>16</sup> Apprécier le caractère d'un radical peut être compliqué. Une classification des radicaux usuels existe cependant, se référer à : De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2721–2724.

Dans notre cas, le radical cyclohexyle étant relativement nucléophile, donc la SOMO relativement haute en énergie, le recouvrement sera maximum avec la LUMO de l'acrylate électron-déficiente, qui quant à elle est assez basse en énergie. Le recouvrement avec la HOMO de l'oléfine riche en électron est possible, mais sera moins efficace car la différence d'énergie  $\Delta E_2$  est plus importante. Le résultat est celui qu'on connaît, la réaction est bien plus efficace avec une oléfine pauvre en électrons (Figure I-7).



**Figure I-7 :** Diagramme simplifié des interactions des orbitales frontières lors de l'addition radicalaire sur l'acrylate de méthyle ou l'hex-1-ène du radical cyclohexyle. Les niveaux d'énergie sont dessinés arbitrairement.

Pour autant, cela ne veut pas dire que la réaction avec l'hex-1-ène est impossible. Elle sera simplement cinétiquement défavorisée par rapport à l'addition sur l'acrylate de méthyle. C'est ce qu'on appelle une incompatibilité de polarité (polarity mismatch en anglais). La réaction sur l'acrylate de méthyle, elle, est en accord de polarité (polarity match en anglais).<sup>17</sup>

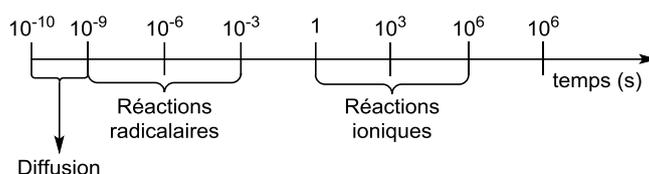
Les principes de base sur les radicaux ayant été énoncés, nous allons nous focaliser par la suite sur les différentes réactions en chimie radicalaire.

## I.2.2. Réactions radicalaires

### I.2.2.1. Une autre échelle de temps

Si les réactions ioniques « rapides » en excluant les transferts de protons, sont généralement de l'ordre de la seconde, la plupart des processus radicalaires s'étendent de la nanoseconde à la milliseconde (Figure I-8).<sup>9</sup>

<sup>17</sup> Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, 22, 753–764.



**Figure I-8** : Echelle de temps des réactions radicalaires et ioniques.

Les processus radicalaires les plus rapides ont des vitesses de réactions de l'ordre de la vitesse de diffusion dans le milieu. On peut citer par exemple les recombinaisons de radicaux qui sont de l'ordre de la nanoseconde, ce qui pose une question cruciale : comment éviter la recombinaison de radicaux dans de tels processus si cette réaction a une constante de vitesse si élevée ? Il faut donc impérativement garder la concentration des radicaux la plus faible possible et augmenter la concentration de l'autre réactif pour optimiser le système.

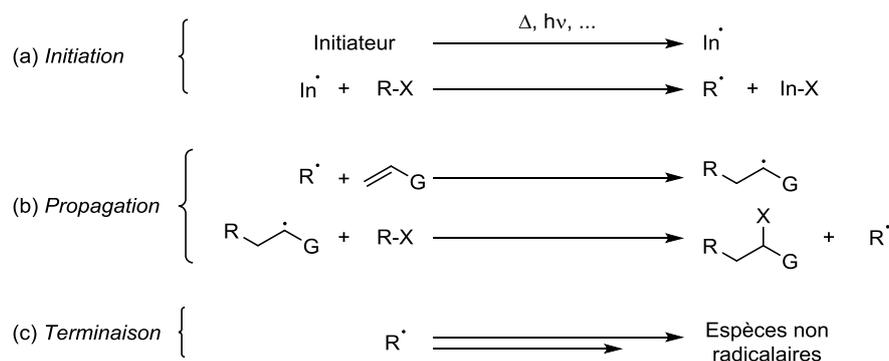
Parmi les réactions les plus représentatives, les décarboxylations radicalaires sont en général de l'ordre de la microseconde, comme la majeure partie des additions sur les oléfines. Les additions sur les composés hétéroaromatiques activés quant à elles sont de l'ordre de la dizaine de microsecondes et les additions sur les composés aromatiques, de la milliseconde.<sup>18</sup>

### I.2.2.2. Les réactions radicalaires par propagation de chaîne

Bon nombre de processus radicalaires passent par un mécanisme de réaction en chaîne.<sup>9,19</sup> Ce processus est divisé en trois parties, à savoir l'initiation, la propagation et la terminaison (Figure I-9). L'initiation (a) est l'étape d'amorçage radicalaire, où un initiateur engendre une infime quantité de radicaux qui vont, dans l'étape de propagation (b), réagir avec le substrat (ici la double liaison). Cette étape est cruciale car si la chaîne radicalaire est assez efficace, le radical de départ est reformé, la réaction est donc auto-entretenu. Idéalement, une quantité infime d'initiateur est nécessaire si la chaîne radicalaire est longue (c'est-à-dire la réaction est efficace), or il existe des réactions qui terminent prématurément les chaînes radicalaires, appelées étapes de terminaisons (c). Ces dernières sont des réactions radicalaires qui consomment des radicaux sans en engendrer de nouveaux. Elles stoppent la chaîne radicalaire en quelque sorte et sont prépondérantes quand le processus radicalaire n'est pas efficace, ou lors des derniers instants de la réaction.

<sup>18</sup> Yan, M.; Lo, J. C.; Edwards, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12692–12714.

<sup>19</sup> Pour la mise en évidence historique des réactions radicalaires par propagation de chaînes, voir : Kharasch, M. S.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2468–2496.



In = initiateur, X = halogène, xanthate, ..., R = alkyle, ..., G = groupement fonctionnel

**Figure I-9 :** Mécanisme en chaîne de la réaction d'addition d'un radical sur un alcène.

La réaction radicalaire peut être initiée de trois manières différentes : par décomposition thermique, décomposition photochimique ou par réaction d'oxydoréduction. Les amorceurs thermosensibles sont les plus utilisés. En effet, sous l'effet de la chaleur, ces derniers, introduits en très faible quantité, vont se décomposer en formant des radicaux qui vont amorcer la chaîne radicalaire. Il en existe une multitude, les plus communs étant les peroxydes et les composés azo et le choix de l'initiateur dépend de sa température de décomposition et du radical formé. En règle générale, les températures utilisées correspondent à une vitesse de dégradation où le temps de demi-vie de l'initiateur est environ égal à 1 heure (Tableau I-1).<sup>9</sup>

**Tableau I-1 :** Exemples d'initiateurs radicalaires thermosensibles. Leur demi-vie ( $t_{1/2}$ ) est donnée en fonction de la température.

Nom	Formule	$t_{1/2}$ (T °C)	Radicaux formés
<b>Peroxyde de di-lauroyle (DLP)</b>	(C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> C(O)O-) <sub>2</sub>	1 h (79 °C)	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> •
<b>Peroxyde de di-benzoyle (DBP)</b>	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(O)O-) <sub>2</sub>	1 h (95 °C)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> •
<b>Peroxyde de di-tert-butyle (DTBP)</b>	<i>t</i> -BuO-O- <i>t</i> -Bu	10 h (126 °C)	<i>t</i> -BuO•, Me•
<b>Azobisisobutyronitrile (AIBN)</b>	(Me <sub>2</sub> C(CN)-N=) <sub>2</sub>	1 h (82 °C)	Me <sub>2</sub> C•(CN)

L'étape de propagation peut prendre la forme de plusieurs réactions. Leur point commun, est de reformer l'espèce radicalaire active initiale à la fin de la dernière étape élémentaire pour propager la réaction (Figure I-10). Parmi elles, nous pouvons citer les substitutions homolytiques bimoléculaires (a), les transferts de groupements (b), les additions sur les oléfines intermoléculaires, que nous détaillerons plus loin (c), les cyclisations (d) et les fragmentations (e).

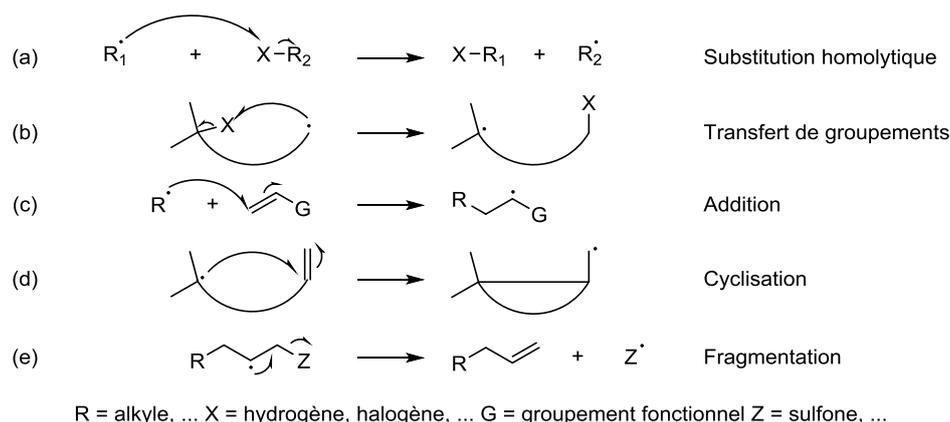


Figure I-10 : Quelques exemples de réactions radicalaires élémentaires.

Enfin, en guise de terminaison, trois types de réaction peuvent survenir (Figure I-11). La recombinaison (a), où deux espèces radicalaires se recombinent entre elles (statistiquement défavorisée si la concentration des radicaux actifs est très faible), la dismutation (b), pour les cas où les radicaux sont encombrés, et les réactions d'oxydoréduction (c).

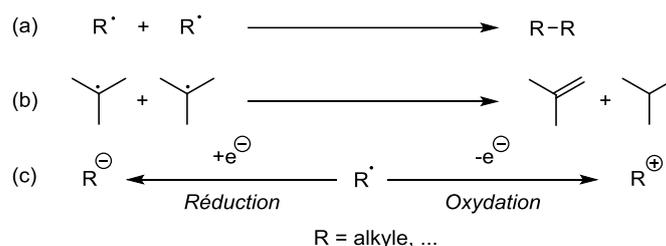


Figure I-11 : Quelques étapes de terminaison possibles.

Bien que ces réactions en chaîne constituent le cœur de la chimie radicalaire, les réactions qui vont nous intéresser, elles, ne propagent pas ou très peu la chaîne radicalaire. Il s'agit des additions des radicaux sur les composés aromatiques.

### I.2.2.3. Additionner un radical sur un composé hétéroaromatique.

Les additions des radicaux sur les composés aromatiques sont connues depuis plus d'un siècle. C'est en 1937 que Hey et Waters ont rationalisé cette réaction en la décrivant comme une substitution homolytique aromatique.<sup>18,20</sup> Longtemps laissée pour compte à cause de son imprévisibilité, cette réaction a connu un renouveau dans les années 70 avec le travail de

<sup>20</sup> Hey, D. H.; Waters, W. A. *Chem. Rev.* **1937**, *21*, 169–208.

Minisci, qui en plus de proposer une méthode très simple pour additionner des radicaux sur des dérivés hétéroaromatiques, en a étudié les mécanismes et les sélectivités.<sup>21</sup>

Durant cette thèse, nous nous sommes focalisés sur l'addition de radicaux alkyles sur des composés hétéroaromatiques afin de fonctionnaliser les liaisons C–H de façon intermoléculaire. L'addition sur des composés purement aromatiques, possible bien que beaucoup plus lente et moins efficace,<sup>9b,22</sup> ne sera pas traitée dans ce manuscrit.

D'un point de vue mécanistique, la réaction se déroule en trois étapes (Figure I-12). La première est la formation du radical d'intérêt (a) (à l'instar de l'initiation dans la partie précédente) qui va s'additionner de manière réversible sur l'hétéroaromatique en question (b). A la différence des mécanismes en chaîne, le nouveau radical formé **A** est très peu réactif car très stabilisé et ne va donc pas ou très peu propager la chaîne radicalaire. Formellement, ce qui est observé est une élimination d'un radical hydrogène pour réaromatiser le système, mais nous verrons plus tard que ce processus est un peu plus complexe et fait appel aux réactions de terminaisons présentées plus haut.

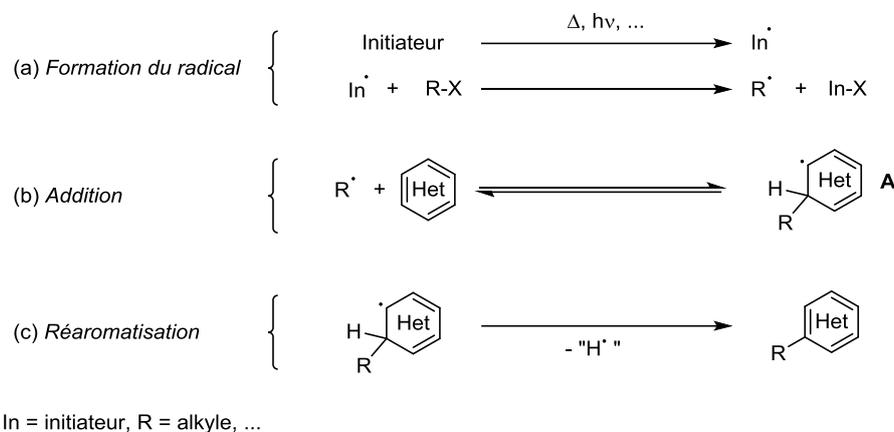


Figure I-12 : Mécanisme général d'addition d'un radical sur un composé hétéroaromatique.

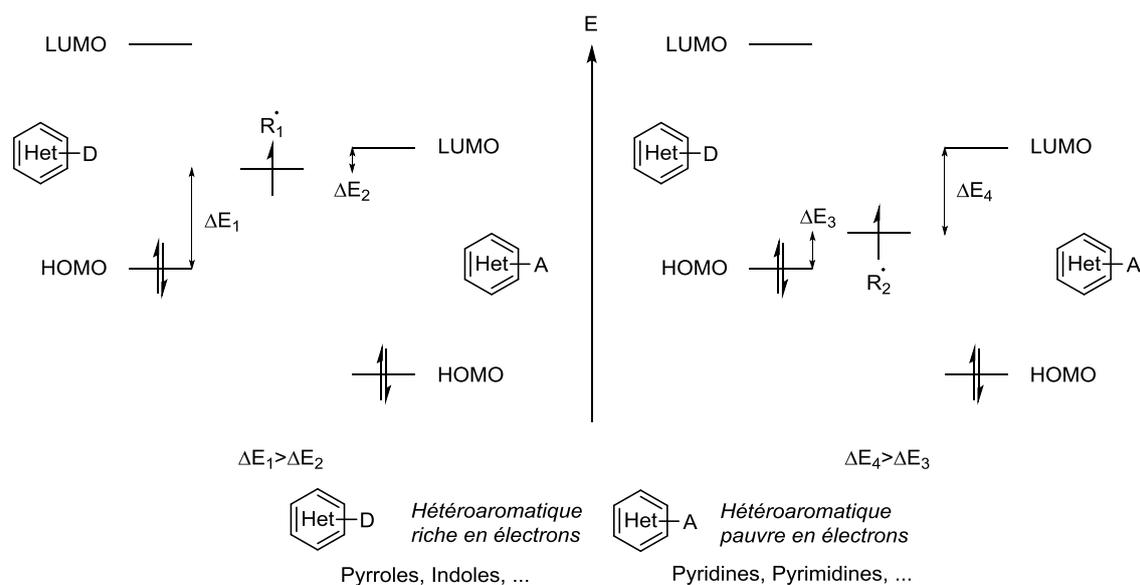
Si la formation du radical s'effectue de la même façon que pour les mécanismes en chaînes (I.2.2.2), il est important de s'attarder un peu plus sur l'étape d'addition, beaucoup plus subtile. Tout d'abord l'addition d'un radical sur un hétéroaromatique est réversible. En effet,

<sup>21</sup> Sélection de publications : (a) Minisci, F.; Bernardi, R.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinummo, M. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3575–3579. (b) Minisci, F.; Mondelli, R.; Gardini, G. P.; Porta, O. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 2403–2413. Pour une sélection de revues : (c) Citterio, A.; Minisci, F.; Porta, O.; Sesana, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7960–7968. (d) Minisci, F. *Synth. Mech. Org. Chem.* **1976**, *62*, 1–48. (e) Minisci, F. *Synthesis* **1973**, *1*, 1–24. (f) Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. *Heterocycles* **1989**, *28*, 489–519. Récemment, une version énantioselective de ces additions a été publié : (g) Proctor, R. S. J.; Davis, H. J.; Phipps, R. J. *Science* **2018.**, DOI : 10.1126/science.aar6376

<sup>22</sup> Minisci, F.; Selva, A.; Porta, O.; Barilli, P.; Gardini, G. P. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 2415–2427.

l'addition entraîne la rupture de l'aromaticité du système, alors que la fragmentation inverse la restaurera. De plus, il est aisé de concevoir que plus le radical  $R^\bullet$  est stabilisé, plus l'équilibre sera déplacé vers les réactifs et *vice-versa*. Ensuite, la cinétique d'addition dépend grandement de la polarité du radical et du substrat (Figure I-13).

L'analyse de ce diagramme révèle plusieurs choses. Pour un radical à caractère nucléophile ( $R_1^\bullet$ ), la meilleure interaction se fera avec la LUMO d'un hétérocycle pauvre en électrons (A). Cependant une interaction avec la HOMO d'un hétérocycle riche en électrons (D) n'est pas impossible, bien que moins favorable à cause de la différence d'énergie  $\Delta E_1$ . L'addition d'un radical à caractère nucléophile sera sans doute plus rapide (et plus efficace) sur un composé hétéroaromatique appauvri en électrons que sur un dérivé hétéroaromatique enrichi. Il en est de même pour un radical qui présente un caractère électrophile ( $R_2^\bullet$ ), son addition sera plus aisée sur un composé hétéroaromatique riche en électrons que pauvre en électrons.<sup>23</sup>



**Figure I-13 :** Diagramme énergétique des interactions entre un radical à caractère nucléophile ( $R_1^\bullet$ ), à caractère électrophile ( $R_2^\bullet$ ) et un dérivé hétéroaromatique riche en électrons (D) ou pauvre en électrons (A). Les niveaux d'énergie ont été dessinés arbitrairement.

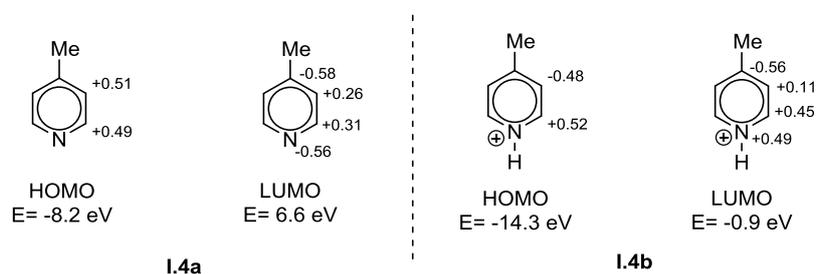
Un point important de ces transformations réside dans les sélectivités de ces réactions. En effet, suivant le radical mis en jeu et le substrat, différents isomères de positions peuvent être

<sup>23</sup> L'interaction entre la SOMO de  $R_1^\bullet$  et la HOMO de l'hétéroaromatique riche en électron est une interaction de type électrophile (interaction SOMO $\leftrightarrow$ HOMO à trois électrons). Dans ce cas,  $R_1^\bullet$  possède un caractère électrophile, ce qui va à l'encontre de ce qui a été dit précédemment. Appeler un radical nucléophile ou électrophile est en fait un raccourci, la philicité d'un radical dépend en toute rigueur de la nature du substrat avec lequel il réagit.

obtenus. Pour comprendre ces sélectivités, nous devons étudier les orbitales frontières du substrat en première approximation. Ici, l'exemple choisi est la 4-méthylpyridine, neutre (**I.4a**) ou protonée (**I.4b**), (Figure I-14).

Une vision simpliste du système consisterait à dire que l'étude du développement des orbitales sur les positions d'attaques devrait donner une idée de la sélectivité de la réaction, la position, où l'orbitale est la plus développée étant probablement celle qui sera la plus substituée, le recouvrement étant dans ce cas maximum. Bien que certains résultats corroborent cette théorie,<sup>24</sup> il ne faut pas négliger le caractère réversible de la réaction d'addition. Prenons le cas de l'addition d'un radical à caractère plutôt nucléophile sur le pyridinium **I.4b**, l'addition devrait se faire préférentiellement sur la position 2, où la LUMO est la plus développée (interaction « nucléophile » SOMO↔LUMO, voir Figure I-13). En effet, il a été montré que le radical *tert*-butyle s'additionnait à 68% sur la position 2 et 32% sur la position 3.<sup>9b,25</sup>

Cependant, si l'on considère le radical éthyle, il n'y a presque plus de sélectivité et un mélange 56:44 (position 2 : position 3) est obtenu. L'attaque des radicaux sur un aromatique s'effectue sur toutes les positions, la sélectivité est en fait due à l'équilibre d'addition (Figure I-12). En effet, le radical adduit **A** refragmente plus ou moins selon la stabilité du radical de départ R<sup>•</sup> et le système s'équilibre de lui-même pour favoriser l'attaque sur la position où l'orbitale en question est la plus développée. Le radical éthyle a certes un caractère nucléophile moins prononcé, mais il est surtout beaucoup moins stable par rapport au *tert*-butyle (voir Figure I-3). L'addition sur l'aromatique est moins réversible, un mélange d'isomères est obtenu, la réaction est finalement moins sélective.



**Figure I-14** : Structure et énergies des orbitales frontières des 4-méthylpyridines neutre (**I.4a**) ou protonée (**I.4b**), calculées avec la base STO-3G<sup>9b</sup>.

<sup>24</sup> (a) Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F.; Morini, G.; Serravalle, M.; Giordano, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4411–4416. (b) Smith, D. M. *Rodd's chemistry of carbon compounds*, Elsevier.; Coffey, S., Ed.; Manchester, **1976**.

<sup>25</sup> Kochi, J. K. *Free Radicals*, Wiley.; New-York, **1973**.

Raisonnement uniquement avec les orbitales est en soi un raccourci. Bien que cela permet d'expliquer la plupart des sélectivités, il faut bien garder à l'esprit que le processus est beaucoup plus compliqué et dépend de nombreux facteurs, comme nous le reverrons au travers de ce manuscrit.

Comme nous l'avons présenté, l'étape suivante est la réaromatisation du système. Le radical adduit perd formellement un radical hydrogène pour reformer son aromaticité. C'est la force motrice de la réaction. En réalité, cette étape est un peu plus subtile. A l'instar des réactions en chaîne, trois cas de figures sont envisageables : une dimérisation, une dismutation et une réaction d'oxydoréduction (Figure I-15). Dans le cas de la dimérisation (a), un dimère non aromatique est obtenu, mais, en présence d'un oxydant (oxygène, peroxydes, ...), il se décompose facilement pour redonner deux composés aromatiques par l'intermédiaire d'une réaction de type Von Auwers.<sup>26</sup> Cette dimérisation a été observée par notre groupe en 2012, lors d'une cyclisation radicalaire sur une pyridine par la chimie des xanthates.<sup>27</sup> Une dismutation (b) est aussi envisageable et donne un composé aromatisé et un composé réduit qui peut se réoxyder très facilement et ainsi redonner le composé aromatique désiré. Enfin, l'oxydation du radical adduit permet d'obtenir l'intermédiaire de Wheland **B** correspondant, et par élimination d'un proton, le composé retrouve son aromaticité (c).<sup>28,29</sup>

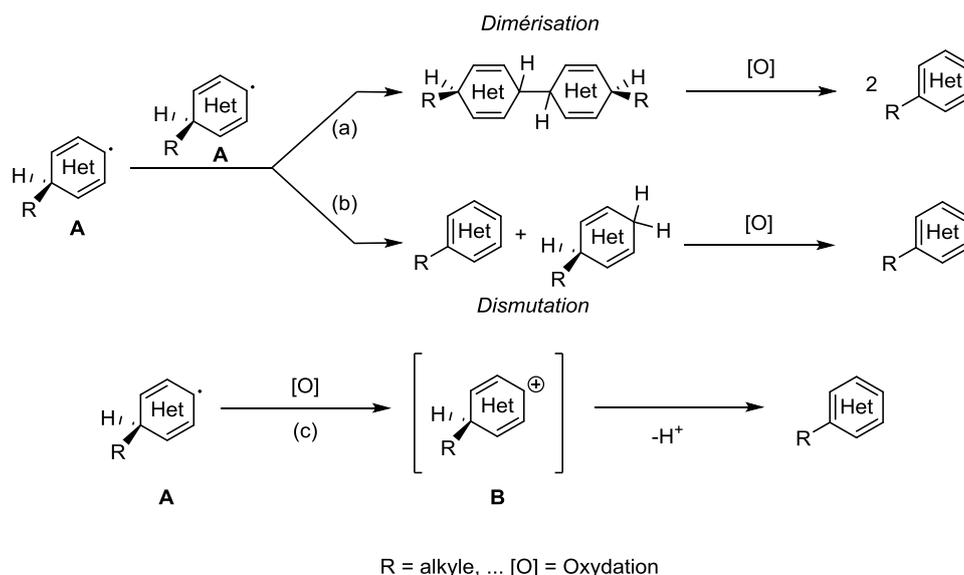
---

<sup>26</sup> (a) Auwers, K. V.; Jülicher, W. *Ber. der Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, *55*, 2167–2191. Pour un exemple de ce genre d'oxydation appliqué en synthèse, voir : Louërat, F.; Fort, Y.; Mamane, V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5716–5718.

<sup>27</sup> Petit, L.; Botez, I.; Tizot, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3220–3224.

<sup>28</sup> Wheland, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 900–908.

<sup>29</sup> En toute rigueur il faudrait aussi mentionner la réduction du composé. Si des groupements partants se trouvent sur l'aromatique (CN, NO<sub>2</sub>, ...) ils seront alors éliminés pour réaromatiser le système. Or dans notre cas, cela impliquerait une élimination d'hydrure, en passant par l'intermédiaire de Meisenheimer, qui est assez difficile à imaginer.



**Figure I-15** : Etape de réaromatisation : une dimérisation (a), une dismutation (b), une oxydation (c).

Il est difficile de discriminer les réactions de terminaison dans ce cas. Elles interviennent sans doute en même temps, à des proportions différentes. Il est important de noter que les réactions (a) et (b) font intervenir deux radicaux, or généralement ces réactions sont très limitées à cause notamment de la concentration des espèces radicalaires dans le milieu. Ces réactions de terminaison concerneront donc les radicaux adduits présents en plus grand nombre dans le milieu. Cela influence aussi la sélectivité de la réaction : le système s'équilibre pour donner le radical adduit le plus stable, qui réagira à son tour, dès que sa concentration sera suffisante. Ainsi, la sélectivité est aussi déterminée par l'étape de terminaison de la réaction. Par exemple, si l'oxydation est « très rapide », le système n'aura pas le temps de s'équilibrer et un mélange d'isomères sera obtenu. En revanche, un oxydant plus « lent » permettra de laisser l'équilibre d'addition se mettre en place, la réaction sera plus sélective.

Le point commun de ces étapes est l'intervention d'un oxydant afin de réaromatiser le système. Il est donc nécessaire d'introduire dans le milieu une quantité stœchiométrique d'oxydant, qui sert en général aussi bien à l'initiation qu'à la réaromatisation du système.

Par la suite, dans ce manuscrit, nous feront référence à l'ensemble de ces étapes de terminaison par le terme « oxydation »

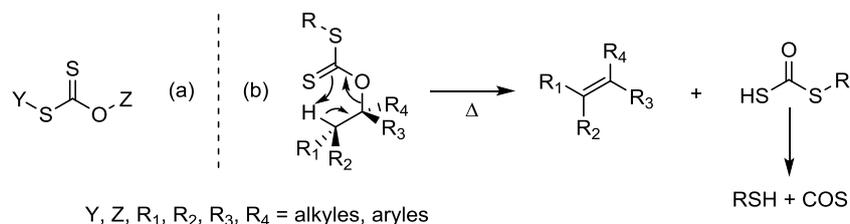
Pour conclure sur cette partie, nous avons vu qu'un bon nombre de facteurs rentrent en compte lors des additions de radicaux sur des dérivés hétéroaromatiques. La stabilité et la philicité des radicaux, les orbitales frontières ou encore la réaromatisation ont un poids

considérable sur la sélectivité mais surtout sur l'efficacité (voire la faisabilité) de la réaction. De plus, l'équipe de Baran, dans la continuité de Minisci, a rapporté récemment que d'autres conditions pouvaient aussi influencer grandement la réaction, comme le solvant, le pH, la température,...<sup>30</sup> Prédire la sélectivité de cette réaction n'est donc pas chose facile, bien que pour la plupart du temps, considérer que l'addition se fera sur la position qui donnera le radical adduit le plus stabilisé permet de rationaliser cette réaction.

Les recherches du laboratoire concernant la chimie radicalaire sont axées sur la chimie des xanthates. Avant de continuer ce manuscrit, il apparaît donc nécessaire de présenter la réactivité exceptionnelle des xanthates en conditions radicalaires.

### I.3. Concernant les Xanthates

Reportés pour la première fois en 1822 par Zeise,<sup>31</sup> les xanthates (Schéma I-3, a) (ou dithiocarbonates) sont surtout connus pour leur chimie radicalaire. D'un point de vue ionique, mis à part la réaction d'élimination de Chugaev (Schéma I-3, b),<sup>32</sup> cette fonction chimique reste peu exploitée. Le mot « Xanthate » proviendrait du grec ξανθος (se prononçant « xanthos ») voulant dire « jaune » étant donné la couleur de leurs sels métalliques.



**Schéma I-3 :** (a) Groupement xanthate ou dithiocarbonate. (b) Réaction d'élimination de Chugaev.

D'un point de vue radicalaire, les xanthates sont des précurseurs exceptionnels de radicaux, que ce soit par rupture de la liaison O–Z (Réaction de Barton-McCombie<sup>33</sup>) ou de la liaison S–Y (développée au laboratoire).<sup>34</sup>

<sup>30</sup> O'Hara, F.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12122–12134.

<sup>31</sup> (a) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *35*, 173. (b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *36*, 1.

<sup>32</sup> Tschugaeff, L. *Ber. der Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3332–3335.

<sup>33</sup> (a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574. (b) Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Ltd: San Diego, CA, USA, **2014**.

<sup>34</sup> McCombie, S. W.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2018**, DOI: 10.1016/j.tet.2018.03.042.

## I.3.1. Une découverte inattendue

Désireux de prouver le mécanisme, alors contesté,<sup>35</sup> de la réaction de déoxygenation de Barton-McCombie, l'équipe de Barton avait entrepris l'étude de la compétition de cette réaction entre deux xanthates différents, un dérivé *S*-méthyle **I.5a** et un dérivé *S*-isopropyle **I.5b** (Schéma I-4).<sup>36</sup> Le résultat de cette expérience fût assez surprenant. En effet, seul le dérivé isopropylé **I.5b** a été converti, non pas pour donner le cholestane attendu, mais le xanthate stannylé **I.6** et du propane. Après étude du mécanisme (Schéma I-5), l'explication rationnelle de cette observation souligne deux phénomènes importants, qui deviendront les piliers fondateurs de la chimie radicalaire par transfert de xanthates.

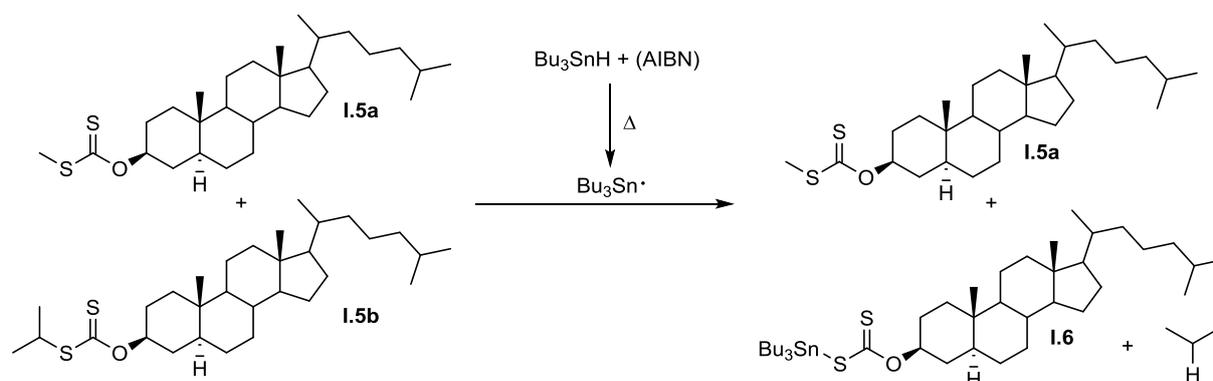


Schéma I-4 : Compétition entre un xanthate *S*-méthylé **I.5a** et *S*-isopropylé **I.5b** lors de la réaction de déoxygenation de Barton-McCombie : une observation intéressante.

Le radical tributylétain, une fois formé, va s'additionner sur les atomes de soufre des thiocarbonyles<sup>37</sup> des xanthates, sans préférence pour **I.5a** ou **I.5b**. Ainsi si un des deux composés n'a pas réagi, cela implique une *réversibilité* de l'addition du radical sur le xanthate. Une autre subtilité qui a tout de même son importance consiste dans le fait que le radical **I.5d** ne fragmente pas comme attendu, c'est la liaison C–S et non la C–O qui réagit, alors que les radicaux résultants sont tous deux secondaires, donc de stabilités équivalentes. Cela démontre la *préférence pour une rupture d'une liaison C–S* par rapport à la rupture d'une liaison C–O.<sup>38</sup>

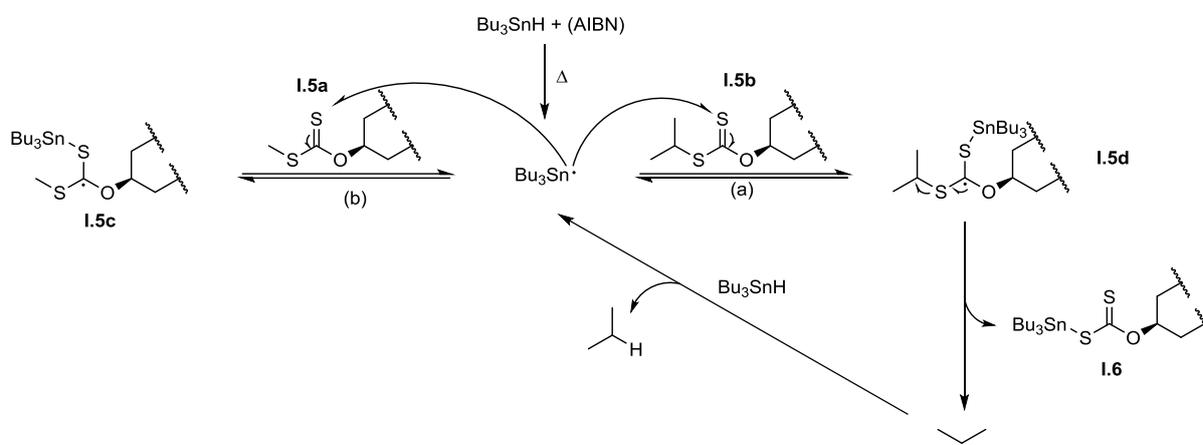
<sup>35</sup> Barker, P. J.; Beckwith, A. L. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 683.

<sup>36</sup> Barton, D. H. R.; Crich, D.; Lössberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329–2338.

<sup>37</sup> L'explication présentée est un peu raccourcie. Par cette expérience il a aussi été prouvé que l'addition du radical tributylétain se faisait bien sur le soufre du thiocarbonyle du xanthate, et non sur le soufre « thiol » comme le proposait Barker et Beckwith. Pour plus d'informations, voir références 35 et 36.

<sup>38</sup> Energie de dissociation de la liaison C–O : 257 kcal.mol<sup>-1</sup>. Energie de dissociation de la liaison C–S : 170 kcal.mol<sup>-1</sup>. Données extraites de : *Handbook of Chemistry and Physics*, 69th ed.; Weast, R. C.; CRC press: Boca Raton, Florida, **1989**.

L'équilibre de la réaction est déplacé vers la formation de propane gazeux, d'où l'observation macroscopique de la non réactivité du xanthate **I.5a**.



**Schéma I-5** : Mécanisme permettant la rationalisation de la réaction de compétition entre un xanthate *S*-méthylé **I.5a** et *S*-isopropylé **I.5b** lors de la réaction de désoxygénation de Barton-McCombie.

Ces deux observations sont primordiales et sont la base de la chimie radicalaire des xanthates. Elles ont permis le développement de nouvelles réactions radicalaires autre que la réaction de Barton-McCombie reposant sur la fragmentation de la liaison C–S et étudiées au laboratoire.

### I.3.2. Une étape dégénérée pour une réaction bien contrôlée

#### I.3.2.1. Addition sur une oléfine non activée par transfert de xanthate.

Les constatations précédentes ont permis le développement d'une nouvelle réaction radicalaire des xanthates, l'addition sur des oléfines non activées par transfert de xanthates, étudiée depuis une trentaine d'années au sein du laboratoire (Schéma I-6).<sup>39</sup>

Au cours de cette réaction (Schéma I-6, a), une liaison C–C et une liaison C–S sont créées. Le produit de la réaction étant un xanthate également, cela ouvre le champ des applications envisageables comme une autre réaction radicalaire, une réduction, un accès aux thiols et à la chimie du soufre ou encore une élimination, ... A la différence de la réaction de Barton-McCombie, le groupement d'intérêt est ici celui porté par le soufre. Celui du côté de l'oxygène

<sup>39</sup> Quelques revues : (a) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.* **2010**, 83, 519–551. (b) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 672–685. (c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Synlett* **2016**, 27, 680–701. (d) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 557–576.

est généralement un groupement éthyle, substituant que nous utiliserons par la suite. Nous reviendrons plus tard sur les voies de synthèses possibles pour obtenir les xanthates de départ.

Comme pour la désoxygénation de Barton-McCombie, le mécanisme de cette addition présente son lot de subtilités. Une version simplifiée<sup>40</sup> est présentée ci-dessous (Schéma I-6, b).

Après l'initiation de la chaîne radicalaire, le radical R<sup>•</sup> peut évoluer selon plusieurs voies. La première consiste à le faire réagir de nouveau avec un xanthate de départ **I.7** pour donner l'intermédiaire **I.7a** (voie a) et la seconde est l'addition sur une oléfine pour donner l'adduit **I.7b** (voie b). Dans la réalité, le thiocarbonyle étant beaucoup plus radicophile qu'une double liaison, l'addition sur le thiocarbonyle (voie a) sera privilégiée.

Le radical **I.7a** est en soit la clef la réactivité exceptionnelle des xanthates. Ce dernier est tertiaire, bien stabilisé par les hétéroatomes environnant (les deux atomes de soufre et d'oxygène), de plus il est trop encombré pour dimériser rapidement et ne peut pas dismuter. La seule évolution possible pour ce radical est de fragmenter pour relibérer le radical R<sup>•</sup> et le xanthate **I.7**. La rupture selon la liaison C–O est beaucoup plus difficile que celle d'une liaison C–S,<sup>38</sup> et cela produirait un radical primaire (Et<sup>•</sup>) beaucoup trop haut en énergie. Cette étape (voie a) est donc un équilibre, plus déplacée vers la formation du radical **I.7a**, qui agit alors comme un *réservoir de radicaux*, maintenant la concentration des radicaux actifs très faible, diminuant ainsi fortement les réactions secondaires. Cette étape est donc *dégénérée* et sa compréhension est cruciale pour appréhender la réactivité radicalaire des xanthates.

Ce phénomène va donc favoriser l'addition du radical R<sup>•</sup> sur l'oléfine sur la position la moins encombrée, permettant la formation de l'adduit **I.7b** (voie b). Ce dernier doit être impérativement moins stable que le radical R<sup>•</sup>, ou alors on observera la formation d'oligomères dans le milieu. C'est le principe de la polymérisation RAFT-MADIX qui utilise les xanthates pour contrôler la polymérisation, une des techniques les plus utilisée en industrie aujourd'hui pour la synthèse de copolymères à blocks.<sup>41</sup>

Néanmoins pour éviter l'oligomérisation, G doit être un groupement qui stabilise moins les radicaux que ceux portés par R<sup>•</sup>. En d'autres termes, l'oléfine doit être peu ou non activée. Cette non-stabilisation va faciliter le piégeage par un xanthate **I.7**, pour donner l'adduit **I.7c** qui va se comporter comme le radical tertiaire **I.7a**. Ce dernier aura le choix de fragmenter pour

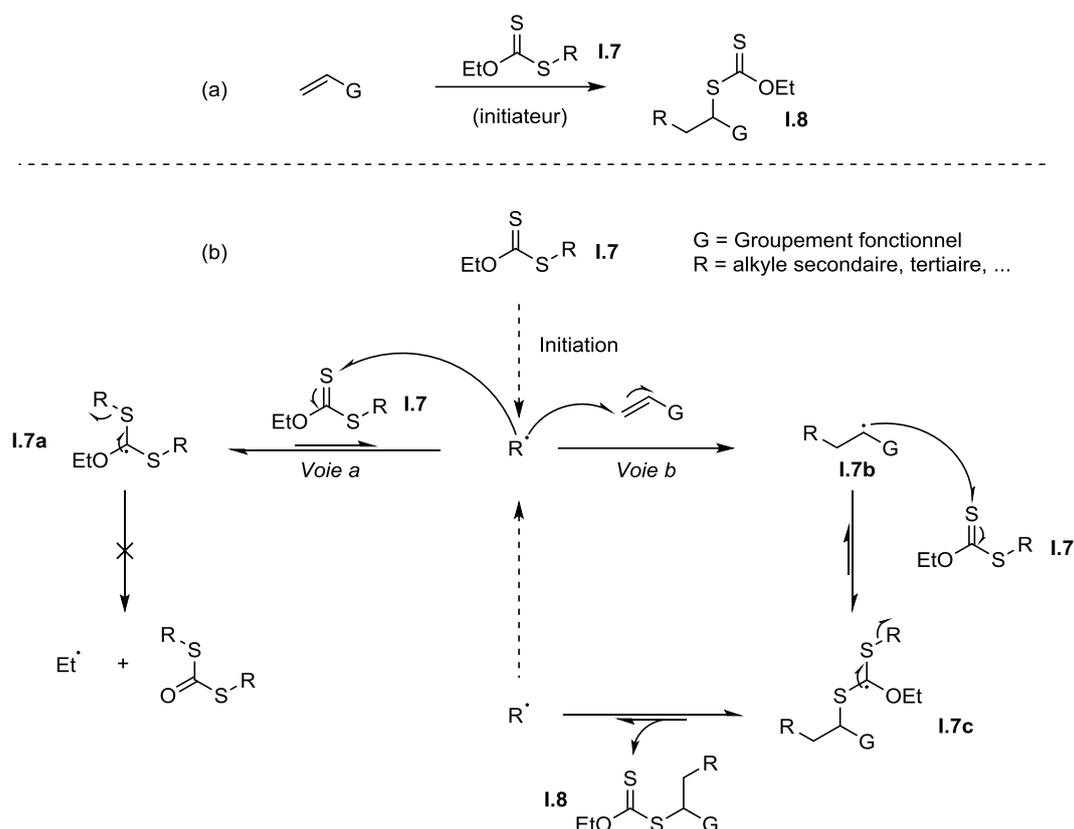
---

<sup>40</sup> Pour simplifier l'explication, seule la stabilité thermodynamique des radicaux sera considérée.

<sup>41</sup> Taton, D.; Bonnet-Gonnet, C.; Zard, S. Z. *Handbook of RAFT Polymerization*, Wiley-VCH.; 2008.

redonner le radical **I.7b**, voie défavorisée car ce dernier n'est pas très stable, ou de fragmenter pour donner le produit désiré **I.8** un nouveau radical  $R^{\bullet}$  qui va propager la chaîne radicalaire.

Le système s'autorégule alors, ce qui permet de travailler dans des conditions de concentrations élevées et évite d'utiliser des pousse-seringues ou autres artifices permettant de réguler « manuellement » la concentration des radicaux dans le mélange réactionnel.



**Schéma I-6 :** Schéma général et mécanisme simplifié de l'addition radicalaire sur une oléfine par transfert de xanthates.

Au laboratoire, l'étape d'initiation s'effectue généralement à l'aide de peroxyde de di-lauroyle (**I.9**) (noté DLP dans ce manuscrit, voir Tableau I-1), un sous-produit de l'industrie du savon, qui permet de générer des radicaux primaires ( $C_{11}H_{23}^{\bullet}$ ) par décomposition thermique (Schéma I-7). Après décarboxylation, les radicaux  $C_{11}H_{23}^{\bullet}$  vont s'additionner sur le thiocarbonyle d'un xanthate **I.7**, pour conduire à l'adduit **I.10**, qui n'a d'autre choix que de fragmenter pour donner le radical le plus stable, ici  $R^{\bullet}$ , et le xanthate de lauroyle **I.11**.

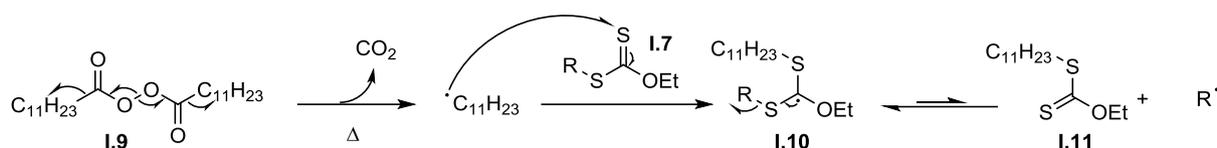


Schéma I-7 : Décomposition thermique du DLP et amorçage de la réaction radicalaire des xanthates.

Le DLP se trouve sous la forme d'une poudre blanche et n'a pas besoin d'être stabilisé par des additifs. C'est un peroxyde assez lourd, ce qui assure une pesée précise même sur des réactions à petite échelle. De plus, sa taille lui confère un critère de stabilité très avantageux : il est beaucoup moins explosif que le peroxyde d'acétyle par exemple. Sa manipulation est très aisée et présente peu de risques par rapport à d'autres initiateurs.

Les réactions radicalaires des xanthates ne se limitent néanmoins pas aux additions sur les oléfines non activées. Les additions sur des systèmes aromatiques sont possibles et feront l'objet du paragraphe suivant.

### I.3.2.2. Les xanthates comme précurseurs pour des additions sur des composés hétéroaromatiques

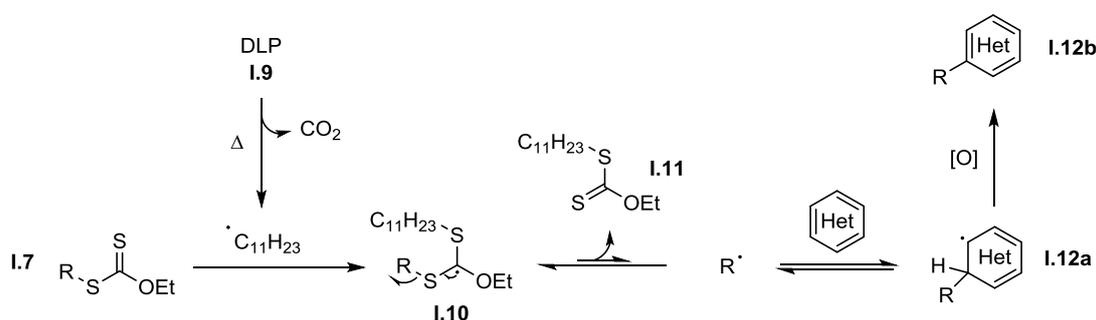
Les additions des radicaux dérivés des xanthates sur des hétéroaromatiques sont possibles et relativement efficaces, comme nous le montrerons tout au long de ce manuscrit. Pour comprendre les subtilités de ce mécanisme, nous devons combiner celui des additions radicalaires des xanthates et celui des additions sur les composés hétéroaromatiques vues précédemment (voir I.2.2.3) (Schéma I-8).

Comme pour l'initiation lors des additions sur les oléfines, le DLP (**I.9**) se décompose sous l'effet de la chaleur pour créer des radicaux alkyles primaires qui vont s'additionner sur le thiocarbonyle du xanthate **I.7** pour donner le radical **I.10**. Ici, la seule condition de fragmentation est la stabilité du radical R•, il faut qu'il soit plus stable qu'un radical primaire pour ne pas relibérer les radicaux C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>• issus du DLP.

La fragmentation produit alors le xanthate **I.11** et le radical R•. Comme dans le cas des additions sur les oléfines, cette étape est dégénérée et le radical **I.10** agit aussi comme un réservoir de radicaux, prolongeant artificiellement la durée de vie du radical actif R•. Entre en compte maintenant l'addition réversible sur l'hétérocycle : la stabilité de R• est encore une fois

un critère primordial. Si  $R^\bullet$  est trop stable, l'équilibre entre **I.10** et  $R^\bullet$  sera plus déplacé en faveur de  $R^\bullet$ , mais l'équilibre entre  $R^\bullet$  et l'adduit **I.12a** sera lui aussi plus déplacé en faveur de la formation de  $R^\bullet$ , ce qui aura pour résultat de favoriser les réactions secondaires et de rendre l'addition sur l'hétéroaromatique moins favorable. *A contrario*, si  $R^\bullet$  est peu stabilisé, les radicaux dans le milieu seront majoritairement stockés sous forme de **I.10** et l'addition sur l'aromatique pour fournir **I.12a** sera facilitée. En conséquence, la réaction sera plus efficace, diminuant aussi les réactions secondaires possibles, au détriment de la sélectivité de l'addition (voir I.2.2.3). Cette paire d'équilibres n'est donc pas anodine et permet un contrôle de la réactivité et de la sélectivité assez important.

Enfin, l'étape d'oxydation formelle est assurée ici par le DLP, ce dernier a donc une double fonction : initiateur radicalaire et oxydant pour la réaromatisation. Il faut donc engager au moins une quantité stœchiométrique pour que la réaction soit efficace. De par sa taille, il est aussi raisonnable de penser que l'oxydation sera relativement douce, permettant facilement d'obtenir le composé **I.12b**, dans des conditions qui tolèrent nombre de groupement fonctionnels.



**Schéma I-8** : Mécanisme général de l'addition d'un xanthate sur un composé hétéroaromatique.

En plus d'être expérimentalement très simple à mettre en œuvre, il existe une multitude d'accès aux xanthates de départ, ainsi qu'une multitude de transformations des xanthates d'arrivée. Ceci qui permet d'avoir un accès rapide et très aisé à une grande variété de composés, de la simple addition sur une oléfine aux composés polycycliques portant des groupements fonctionnels variés.

### I.3.3. Comment accéder aux xanthates ?

Les xanthates les plus couramment utilisés sont les xanthates de *O*-éthyle, car leur précurseur, le sel de potassium de l'acide *O*-ethyl xanthique (appelé « sel de xanthate »), est très bon marché.<sup>42</sup> A partir de ce sel, il existe un grand nombre de méthodes pour obtenir des xanthates divers et variés, dont quelques exemples sont décrits ci-après (Schéma I-9).

La voie d'accès (a) est la plus utilisée et consiste en une substitution nucléophile du sel de xanthate sur un dérivé halogéné ou un autre groupement partant.<sup>39</sup> La voie (b) consiste à faire attaquer un nucléophile sur le *bis*-xanthate, lui-même obtenu par oxydation douce du sel de xanthate.<sup>43</sup>

La décarbonylation radicalaire d'un acylxanthate offre une voie de synthèse relativement simple d'un xanthate à partir d'un acide carboxylique (voie c),<sup>44</sup> ou si l'on veut partir d'un alcool, la décarboxylation radicalaire décrite voie (d) donne aussi le xanthate attendu.<sup>45</sup>

Enfin, l'addition d'un radical sur le *bis*-xanthate permet la formation par la voie (e) du xanthate voulu.<sup>46</sup> Concernant la voie (f), comme précisé plus tôt, le produit d'addition d'un xanthate sur une oléfine est aussi un xanthate et peut donc, dans certains cas, être réutilisé en tant que tel.

---

<sup>42</sup> 1000 – 1800 \$/tonne, consulté sur [www.alibaba.com](http://www.alibaba.com) le 17/04/2018

<sup>43</sup> Pour la synthèse du *bis*-xanthate, voir (a) Eleuteri, A.; Cheruvallath, Z. S.; Capaldi, D. C.; Vasulinga, D. L. C.; Ravikumar, T. *Nucleosides and Nucleotides* **1999**, *18*, 1803–1807. (b) Barany, G.; Schroll, A. L.; Mott, A. W.; Halsrud, D. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4750–4761. Pour l'application de cette stratégie à la synthèse d'un xanthate phosphoré, voir (c) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, *7*, 0387–0389.

<sup>44</sup> (a) Delduc, P.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, *1988*, 308. (b) Barton, D. H. R.; George, M. V.; Tomoeda, M. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1967–1974.

<sup>45</sup> Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2034–2036.

<sup>46</sup> Pour des exemples de synthèse de xanthates dans ces conditions, voir Bouhadir, G.; Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 277–280.

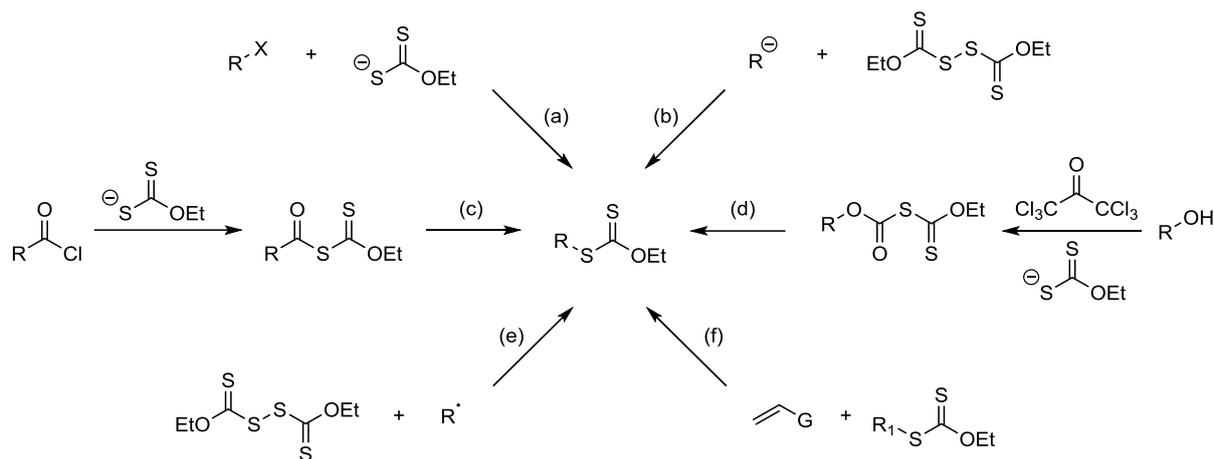


Schéma I-9 : Quelques voies d'accès ioniques et radicalaires aux xanthates.

D'autres voies, non représentées ici, peuvent être aussi envisagées, comme les additions 1,4 de Michael<sup>47</sup> ou alors, comme reporté récemment, la synthèse de xanthates par photochimie utilisant l'alcane correspondant comme précurseur.<sup>48</sup>

## I.4. Quelques Exemples d'Additions de Xanthates sur des Oléfines

Maintenant que nous avons établi les principes de bases de la chimie radicalaire des xanthates, nous allons nous intéresser à la démonstration du potentiel des additions sur les oléfines. Ceci nous permettra par la suite d'introduire le cœur de notre sujet : les additions sur les composés aromatiques.

### I.4.1. Un outil pour décorer des composés plus ou moins élaborés

Nombreuses sont les applications de la chimie radicalaire des xanthates en terme de fonctionnalisation de structures, ces dernières pouvant être constituées de seulement quelques atomes ou être un produit naturel très élaboré (Schéma I-10).

<sup>47</sup> Additions de Michael, un accès simple aux xanthates tertiaires : Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. *Z. Synlett* **2003**, 0382–0386.

<sup>48</sup> Czaplowski, W. L.; Na, C. G.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13854–13857.

Pour donner une idée très succincte des possibilités d'additions, nous pouvons citer, par exemple, l'utilisation du xanthate de phthalimide **I.13**, qui permet formellement une réaction d'aminométhylation d'une double liaison (a),<sup>49</sup> ou le xanthate dérivé de l'acétonitrile **I.14**, qui, lui, permet d'introduire une fonction cyanométhyle (b). Il est intéressant de noter que dans ce cas l'oléfine **I.15** utilisée permet l'accès à des acides aminés modifiés, la réaction n'affectant pas le centre chiral.<sup>50</sup> Une partie des recherches du laboratoire a conduit à la modification de composés carbonylés, comme le xanthate **I.16**, qui permet une fonctionnalisation simple d'une dichlorocétone (c), composé très sensible aux conditions basiques et dont la modification n'est pas aisée par d'autres méthodes.<sup>51</sup>

Un exemple assez marquant est la fonctionnalisation d'un produit naturel, la Pleuromutiline (**I.17**), un antibactérien terpénique, qui se fait sans aucune protection avec un rendement de 75% ce qui démontre la tolérance de cette chimie pour une grande variété de groupements fonctionnels (d).<sup>52</sup>

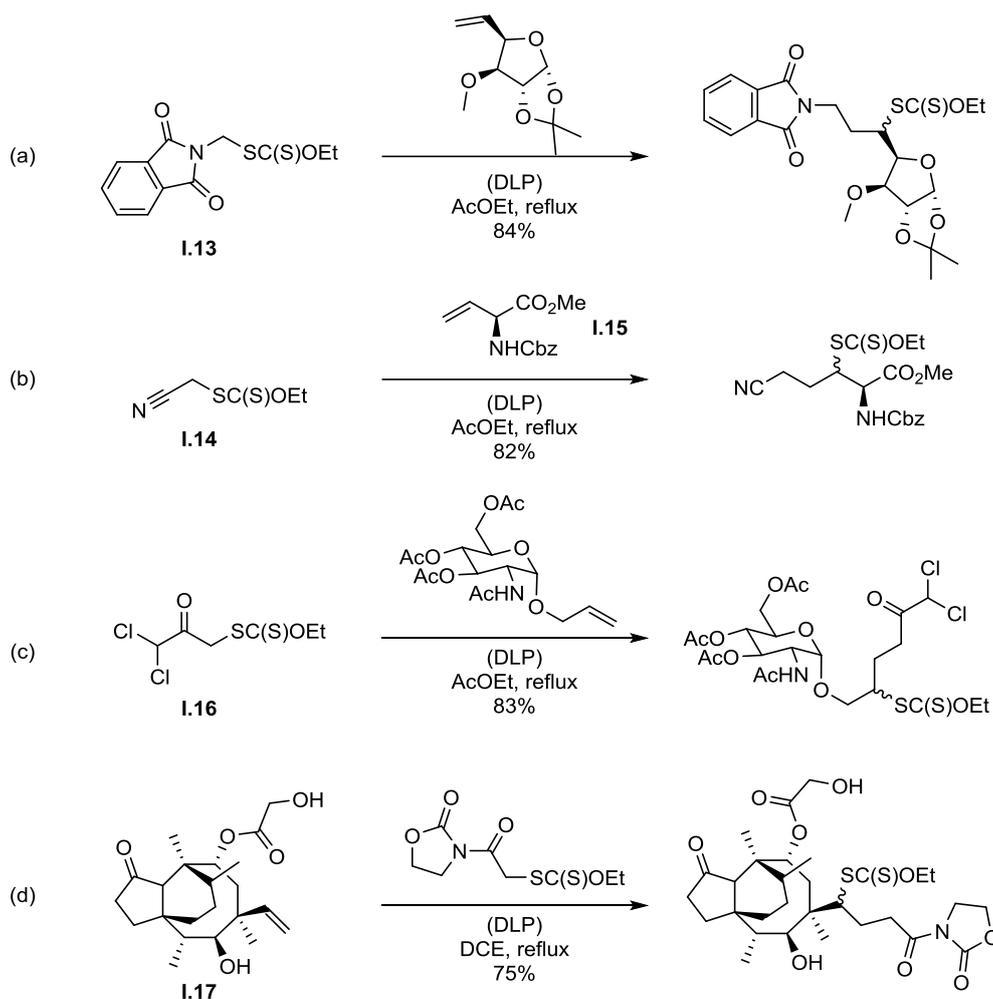
---

<sup>49</sup> (a) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3279–3282. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Synlett* **2016**, *27*, 680–701.

<sup>50</sup> Li, S. G.; Portela-Cubillo, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1888–1891.

<sup>51</sup> (a) Anthore, L.; Li, S.; White, L. V.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5320–5323. Pour d'autres exemples d'alkylations de cétones, se référer à (b) Anthore-Dalio, L.; Liu, Q.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8404–8407. (c) Anthore-Dalio, L. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique, **2016**, et les références citées.

<sup>52</sup> Bacque, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Chem Commun* **2002**, *33*, 2312–2313.



**Schéma I-10** : Quelques exemples d'additions de xanthates sur des oléfines plus ou moins complexes.

Cette compatibilité avec un large panel de groupements fonctionnels est aussi illustrée par l'utilisation de xanthates et d'oléfines comportant des groupements relativement fragiles, qui ne sont pas évidents à introduire proprement par d'autres méthodes (Schéma I-11).

Par exemple, l'introduction de groupements *bis*-phosphonates (et phosphonates en général) est possible grâce au xanthate **I.18** (a).<sup>53</sup> D'autres groupements phosphorés sont aussi accessibles notamment par l'intermédiaire de xanthates de  $\beta$ -cétophosphonates,<sup>53</sup> et permettent la formation rapide de précurseurs pour les réactions de Horner,<sup>54</sup> développées plus tard par Wadsworth et Emmons.<sup>55</sup> Une autre famille de xanthates à laquelle appartient le xanthate **I.19** permet quant à lui d'introduire facilement des groupements halogénés, ici fluoré et chloré, sur

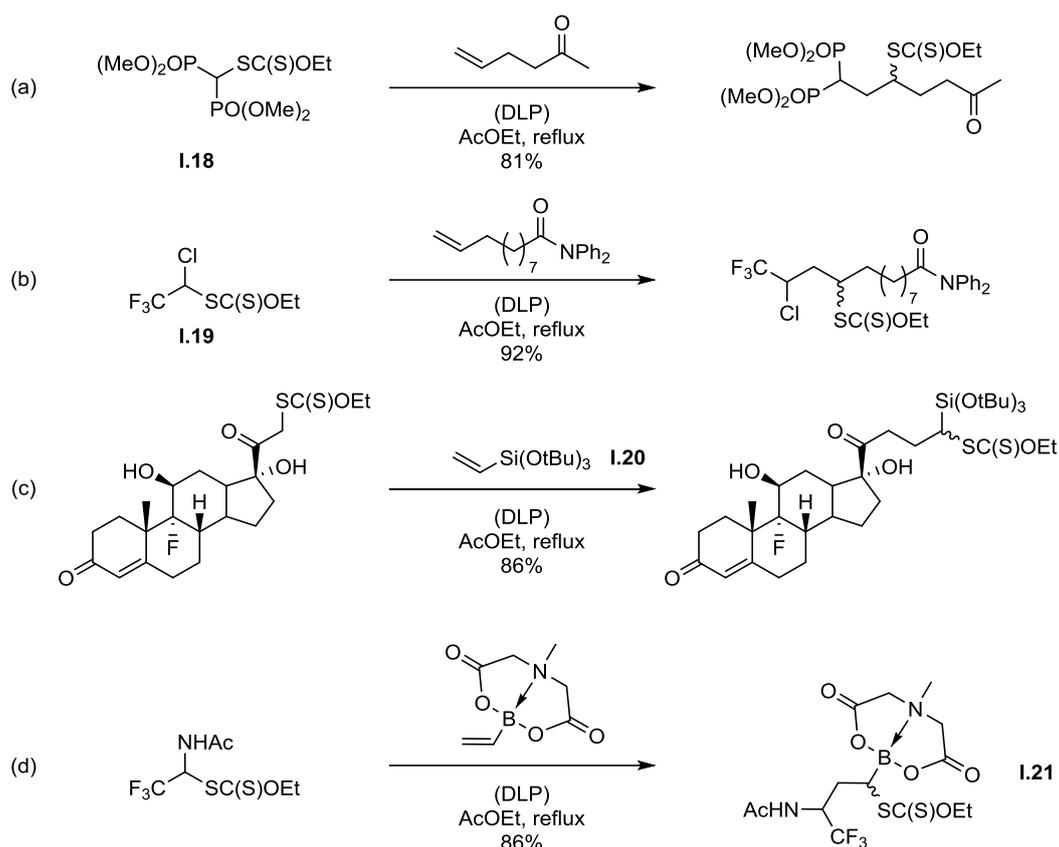
<sup>53</sup> Corbet, M.; De Greet, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 253–256.

<sup>54</sup> (a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wipfel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63. (b) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wipfel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505.

<sup>55</sup> (a) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738. (b) Wadsworth, D. H.; Schupp, O. E.; Seus, E. J.; Ford, J. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 680–685.

des oléfines (b).<sup>56</sup> Nous montrons ici un seul exemple, bien qu'une multitude de xanthates fluorés aient été développés au laboratoire ces dernières années.<sup>57</sup>

Les additions sont possibles sur des oléfines silylées (c), comme le vinyle silane **I.20**, qui pourraient permettre par exemple les fonctionnalisations de surface de matériaux.<sup>58</sup> Les dérivés borés, tels que le boronate **I.21**, sont aussi facilement accessibles par addition radicalaire (d).<sup>59</sup>



**Schéma I-11** : Exemples d'additions radicalaires de xanthates impliquant des composés phosphorés, halogénés, silylés et borés.

Les réactions impliquant des composés cycliques ont aussi été intensivement étudiées, aussi bien quand ils sont portés par la partie xanthate que par la partie oléfine (Schéma I-12). Par exemple, la fonctionnalisation de  $\beta$ -lactames est possible grâce au xanthate **I.22**.<sup>60</sup> La modification de l'azétine **I.23a** en azétidine **I.23b** permet l'incorporation d'un motif azétidine

<sup>56</sup> Salomon, P.; Kosnik, W.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7144–7153.

<sup>57</sup> Pour une revue sur le sujet : Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6891–6912.

<sup>58</sup> Quiclet-Sire, B.; Yanagisawa, Y.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2324–2326.

<sup>59</sup> (a) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6762–6765. (b) Huang, Q. résultats non publiés.

(c) Roest, P. résultats non publiés

<sup>60</sup> Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Heterocycles* **2010**, *82*, 263.

sur des composés de manière relativement aisée.<sup>61</sup> Les composés bicycliques, comme le dérivé de piperidone **I.24** sont aussi accessibles de manière efficace.<sup>62</sup>

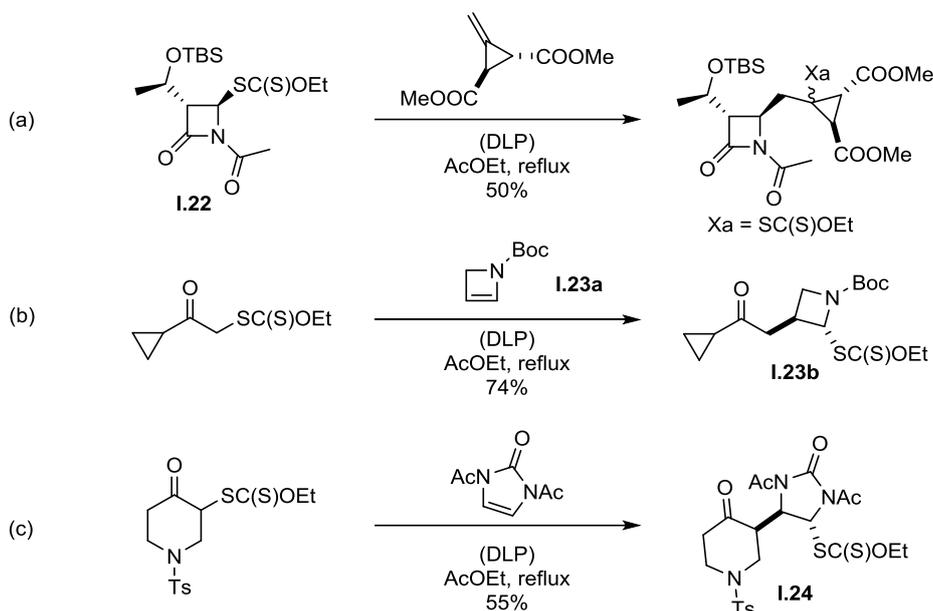


Schéma I-12 : Additions radicalaires impliquant la fonctionnalisation de cycles.

Enfin, les composés aromatiques et hétéroaromatiques sont aussi très bien tolérés par la chimie des xanthates et permettent d'obtenir des structures relativement complexes et variées (Schéma I-13).

Certains radicaux en position benzylique réagissent bien, comme pour le xanthate de triméthoxybenzène **I.25** ou le dérivé de la picoline **I.26** (réaction (a) et (b)).<sup>63</sup> En une étape d'addition, le dérivé d'aminopyrimidine **I.27** présentant une complexité certaine est obtenu avec un très bon rendement (c).<sup>64</sup> Pour finir, la fonctionnalisation d'azoles a aussi été expérimentée comme dans l'exemple (d).<sup>65</sup>

<sup>61</sup> Han, S.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3680–3689.

<sup>62</sup> Han, S.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5386–5389.

<sup>63</sup> Ferjancic, Z.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Synthesis* **2008**, *2008*, 2996–3008.

<sup>64</sup> Qin, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1577–1580.

<sup>65</sup> Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4345–4348. Le CSA est ajouté ici pour neutraliser l'azote basique qui dégrade le xanthate de manière ionique.

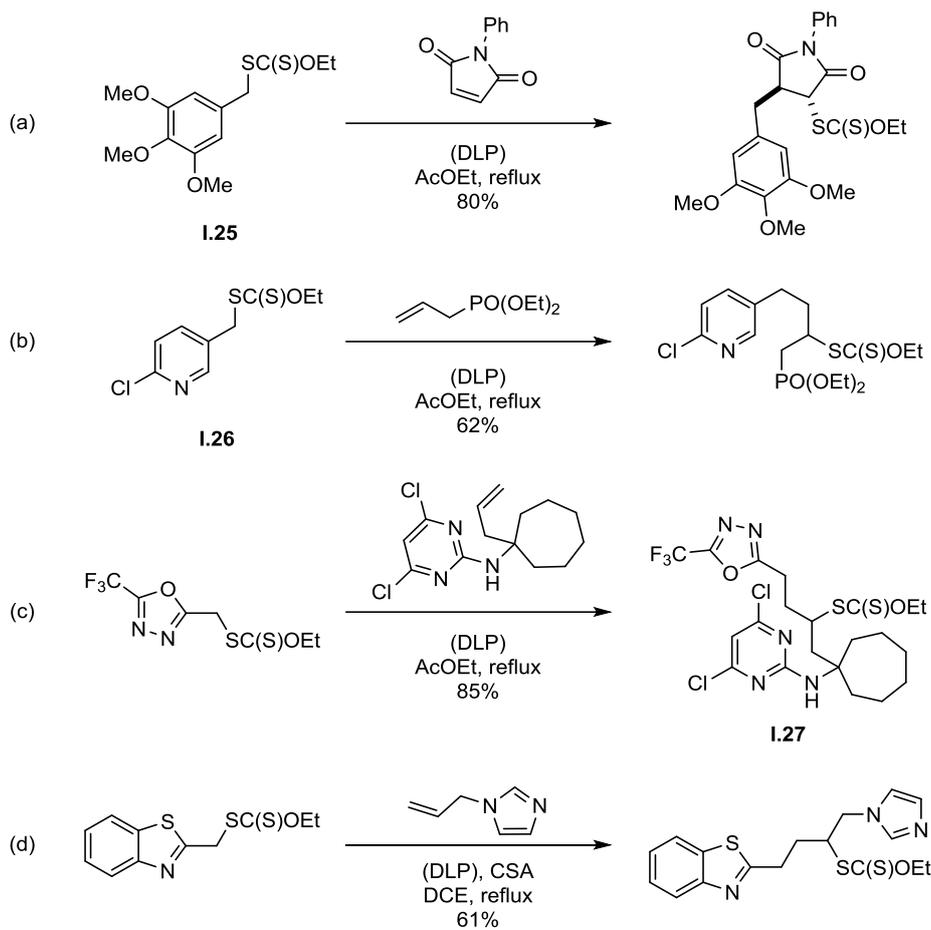


Schéma I-13 : Illustration de la compatibilité des xanthates et des composés aromatiques.

Bien sûr, ceci n'est qu'un modeste aperçu du potentiel de ces additions. Une multitude d'autres réactions sont possibles, comme par exemple des cyclisations radicalaires pour donner des cycles à 5, 6, 7 voire 8 chaînons.

Toutes ces possibilités, aussi intéressantes qu'elles soient, auraient du mal à convaincre qui ce se soit s'il n'y avait aucune possibilité de modifier le xanthate après la réaction. En effet, généralement, il est grandement apprécié de pouvoir le transformer car il n'est que rarement présent dans les molécules d'intérêt.<sup>66</sup> Le prochain paragraphe permettra de montrer quelques exemples des techniques ioniques et radicalaires qui ont été développées pour modifier ou retirer le groupement xanthate.

<sup>66</sup> Venkateswarlu, Y.; Rami Reddy, M. V.; Biabani, M. A. F.; Rao, J. V.; Kumar, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3633–3634.

## I.4.2. Que faire du groupement xanthate après l'addition ?

## I.4.2.1. Transformation ionique

Plusieurs méthodes ioniques sont possibles pour modifier le groupement xanthate. Parmi elles, nous pouvons citer l'élimination du groupement xanthate, l'aminolyse qui permet d'accéder au thiol correspondant, et la synthèse d'hétérocycles.

Si l'on considère par exemple le produit d'addition d'un acylxanthate **I.28** sur une oléfine, le xanthate se trouve alors très bien placé pour permettre une élimination et ainsi fournir la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **I.29** correspondante (Schéma I-14, a).<sup>67</sup>

Outre la réaction de Chugaev décrite plus tôt,<sup>32</sup> le thiol peut être obtenu par aminolyse du xanthate, comme décrit par Nakamura et largement appliquée dans notre laboratoire. Cette réaction permet d'avoir accès à la chimie du soufre, riche et variée dont nous pouvons citer un exemple (Figure I-14, b).<sup>68</sup> Dans ce cas, le produit d'addition **I.30** est aminolysé par l'éthylène diamine pour fournir le thiol **I.31**, qui peut cycliser en conditions basiques pour donner la benzothiepinone **I.32**.<sup>69</sup>

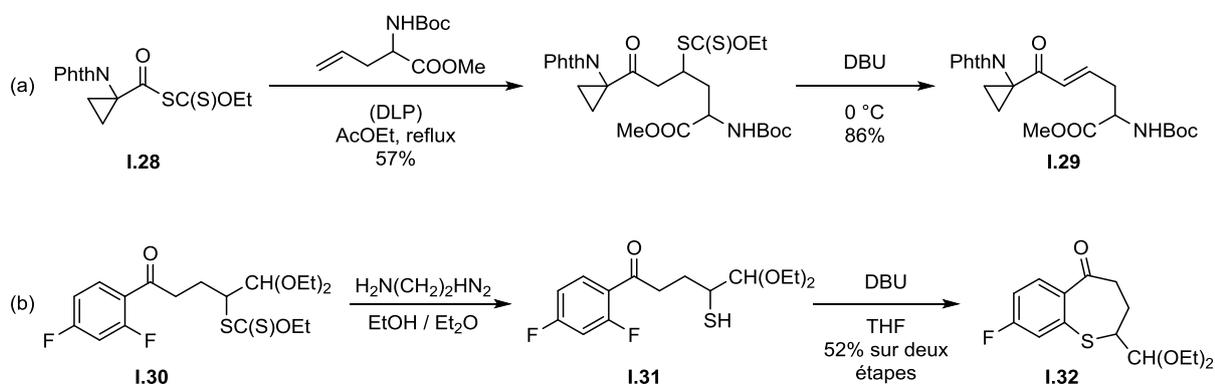


Schéma I-14 : Exemples de transformations ioniques du groupement xanthate.

Dans certaines conditions, le groupement xanthate peut être un précurseur à la synthèse d'hétérocycles, comme les pyrroles par exemple. La synthèse de pyrroles la plus intuitive est sans doute la cyclisation de Paal-Knorr.<sup>70</sup> Bien que cette réaction a été découverte il y a une

<sup>67</sup> (a) Heinrich, M. R.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4969–4972. (b) Heinrich, M. R.; Sharp, L. A.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2005**, No. 24, 3077. (c) Delduc, P.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1988, 308.

<sup>68</sup> Mori, K.; Nakamura, Y. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 4170–4172.

<sup>69</sup> Boutillier, P.; Quiclet-Sire, B.; Zafar, S. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1649–1665.

<sup>70</sup> (a) Paal, C. *Ber. der Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2756–2767. (b) Knorr, L. *Ber. der Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2863–2870.

centaine d'année, il a fallût attendre 1991 pour que son mécanisme soit rationalisé, grâce aux travaux d'Amarnath.<sup>71</sup> Cette réaction consiste en une condensation d'une amine primaire sur un composé 1,4-dicarbonylé. Après élimination d'eau entraînant l'aromatisation, le pyrrole correspondant est obtenu (Schéma I-15).

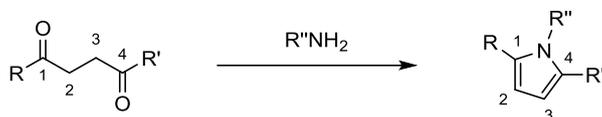
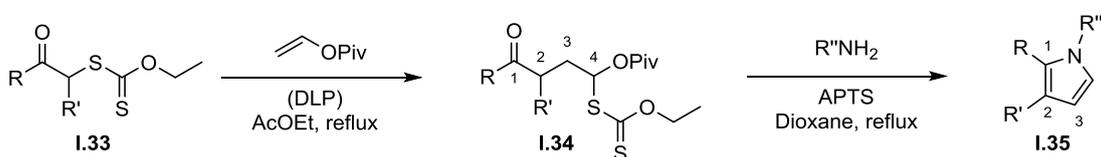


Schéma I-15 : Synthèse de pyrroles de Paal-Knorr.

La grande restriction de cette réaction est l'accès aux composés 1,4-dicarbonylés. Leur synthèse peut être assez difficile et nécessite quelques fois des conditions réactionnelles dures, incompatibles avec des groupements fonctionnels sensibles, par exemple.

La chimie des xanthates est une bonne alternative pour accéder à ces composés 1,4-dicarbonylés, en effet, l'addition d'un xanthate  $\alpha$ -acylé **I.33** sur le pivalate ou l'acétate de vinyle, donne directement un 1,4-cétoaldéhyde masqué **I.34** (le carbone 4 ayant le même degré d'oxydation qu'un aldéhyde). Traiter ce dérivé avec une amine primaire permet d'accéder au pyrrole **I.35** correspondant (Schéma I-16).<sup>72,61</sup>



Exemples sélectionnés  
(rendements sur deux étapes)

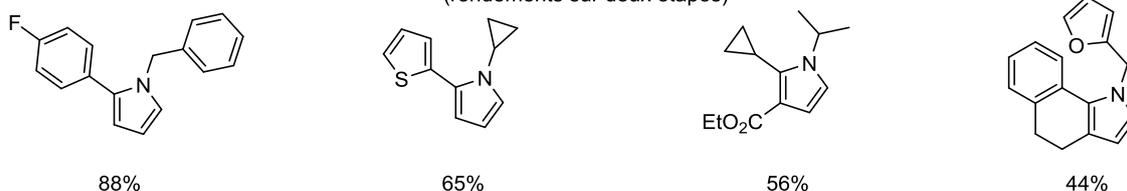


Schéma I-16 : Synthèse de 1,4-cétoaldéhydes masqués et leur conversion en pyrroles.

<sup>71</sup> Amarnath, V.; Anthony, D. C.; Amarnath, K.; Valentine, W. M.; Wetterau, L. A.; Graham, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6924–6931.

<sup>72</sup> (a) Quiclet-Sire, B.; Quintero, L.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 75–78. (b) Han, S.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1992–1995. Pour une revue récente sur la synthèse de pyrroles par la chimie des xanthates, voir : (c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Synlett* **2017**, *28*, 2685–2696.

Cette réaction a été appliquée à plus de 30 exemples, en variant aussi bien la partie xanthate que la partie amine, permettant ainsi une synthèse rapide et efficace de pyrroles fonctionnalisés.<sup>73</sup> Par une méthode similaire, des thiophènes peuvent aussi être obtenus.<sup>74</sup>

#### I.4.2.2. Transformations radicalaires

Les transformations radicalaires des xanthates sont également très variées. En général, il est possible de remplacer le xanthate par un autre groupement selon une réaction de substitution homolytique bimoléculaire (S<sub>H</sub>2) selon le bilan de la réaction présenté dans le Schéma I-17.

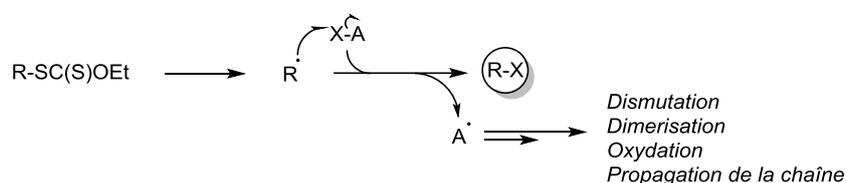


Schéma I-17 : Transformation du groupement xanthate, schéma général.

Plusieurs possibilités s'offrent alors (Schéma I-18). La substitution du xanthate par un atome de brome (a),<sup>75,59a</sup> par un azoture (b),<sup>76</sup> ou par thioéther (c).<sup>77</sup> Des réductions sont aussi envisageables, et plusieurs techniques utilisant différents donneurs d'hydrogènes ont été développées (d).<sup>33a,58,61,78</sup>

<sup>73</sup> Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Synlett* **2017**, 28, 2685–2696.

<sup>74</sup> Jullien, H.; Quiclet-Sire, B.; Tétart, T.; Zard, S. *Z. Org. Lett.* **2014**, 16, 302–305.

<sup>75</sup> Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Z. Synlett* **2002**, 2002, 0811–0813.

<sup>76</sup> Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6496–6497.

<sup>77</sup> Corbet, M.; Ferjančić, Z.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Z. Org. Lett.* **2008**, 10, 3579–3582.

<sup>78</sup> (a) Chatgialiloglu, C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1229–1251. (b) Barton, D. H. R.; Ok Jang, D.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5709–5712. (c) Boivin, J.; Jrad, R.; Juge, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1645–1648. (d) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Z. Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877–5880. (e) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Z. Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9435–9438. (f) Anthore-Dalion, L.; Zard, S. *Z. Org. Lett.* **2017**, 19, 5545–5548. (g) Spiegel, D. A.; Wiberg, K. B.; Schacherer, L. N.; Medeiros, M. R.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12513–12515.

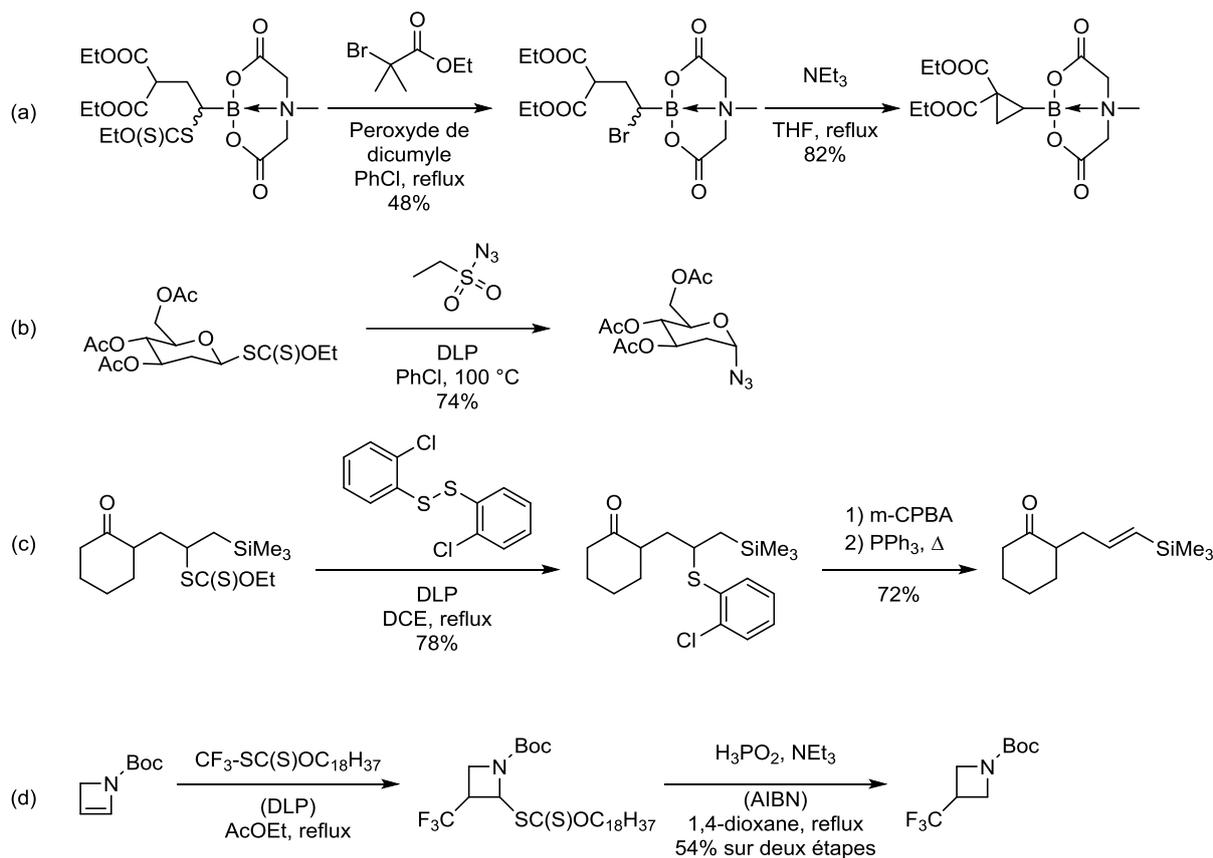


Schéma I-18 : Exemples de transformations radicalaires du groupement xanthate.

Outre le remplacement du xanthate par un autre atome ou groupement, ces derniers peuvent aussi cycliser sur des composés aromatiques dans le cas où le peroxyde est introduit en quantité stœchiométrique.

\*\*\*

La fonctionnalisation des liaisons C–H est un sujet de plus en plus étudié, aussi bien dans les laboratoires académiques qu’industriels pour la modification tardive de composés présentant des propriétés biologiques intéressantes. Pour ce faire, la chimie radicalaire se trouve être très adaptée, principalement grâce à sa tolérance des groupements fonctionnels. Sa réactivité unique permet d’effectuer des réactions difficilement imaginables en chimie ionique et à une efficacité remarquable.

C’est une conséquence de l’étude du mécanisme de la désoxygénation de Barton-McCombie qui a permis de mettre le doigt sur une propriété qui a donné lieu à une nouvelle

réaction d'addition de radicaux sur des oléfines, même non activées, avec des applications, allant de la synthèse de polymères à l'élaboration de composés organiques très complexes.<sup>39</sup>

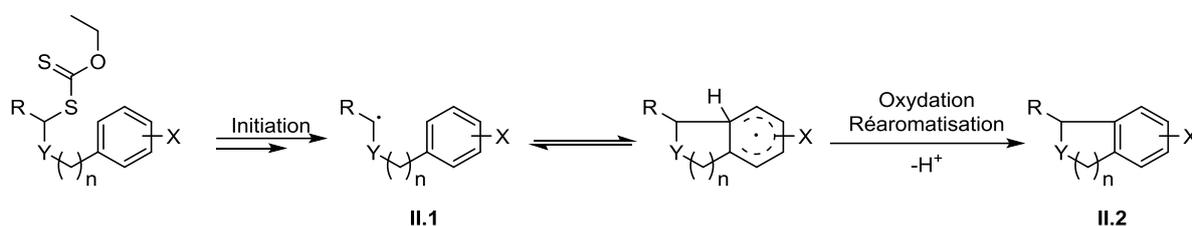
Cette thèse s'inscrit dans la continuité du développement de la chimie des xanthates, en l'étendant à l'addition radicalaire sur des composés hétéroaromatiques. Dans le prochain chapitre, nous exposerons l'implication de la chimie radicalaire des xanthates dans la synthèse et la modification de composés aromatiques.

**Chapitre II.**  
**Addition de Xanthates sur des**  
**Composés (Hétéro)aromatiques**



## II.1. Cyclisation Radicalaire sur des Aromatiques

Procédant selon le schéma général de la réaction de cyclisation (Schéma II-1), après initiation dans les conditions usuelles de la chimie radicalaire des xanthates, le radical **II.1** va s'additionner de manière intramoléculaire sur l'aromatique. Après oxydation et réaromatisation, le bicyclic **II.2** est obtenu. Cette réaction a été observée pour la première fois en 1994, pour la synthèse d'indolones (ou oxindoles) en utilisant la chimie radicalaire des xanthates.<sup>79</sup>



**Schéma II-1** : Schéma général d'une cyclisation radicalaire sur un noyau aromatique en employant la chimie des xanthates.

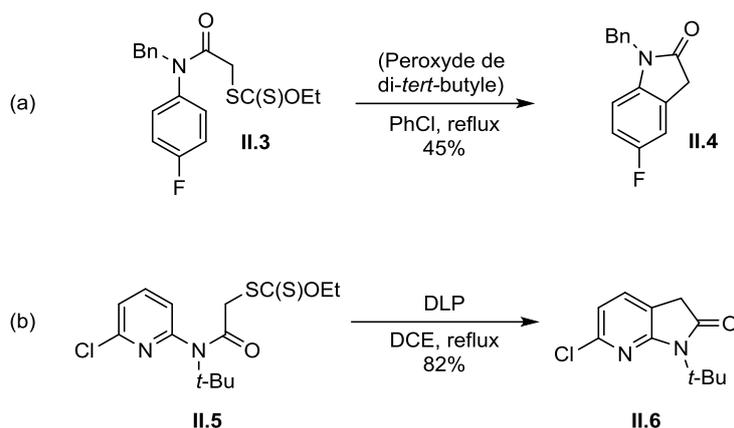
Traiter le xanthate **II.3** avec du peroxyde de di-*tert*-butyl au reflux du chlorobenzène permet d'obtenir l'indolone **II.4** correspondante (Schéma II-2, a).<sup>80</sup> Par un processus similaire, l'azaoxindole **II.5** est obtenue par cyclisation radicalaire sur l'aminopyridine **II.6** correspondante (Schéma II-2, b).<sup>81</sup>

<sup>79</sup> Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719–1722.

<sup>80</sup> Il est intéressant de remarquer ici que le peroxyde est introduit de manière substoechiométrique (initiateur). Cela montre que pour ce cas-là, à l'inverse de ce qui a été montré plus tôt dans ce manuscrit, le radical adduit peut propager la chaîne (même s'il a été montré que ce n'était pas de façon efficace).

Pour une autre synthèse d'oxindoles par la chimie des xanthates, mais dont la stratégie repose sur la formation de la liaison entre le carbonyle et l'aromatique, voir : López-Valdez, G.; Olguín-Urbe, S.; Millan-Ortiz, A.; Gamez-Montano, R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2693–2701.

<sup>81</sup> (a) Bacqué, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3671–3674. (b) Bacqué, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Heterocycles* **2012**, *84*, 291.

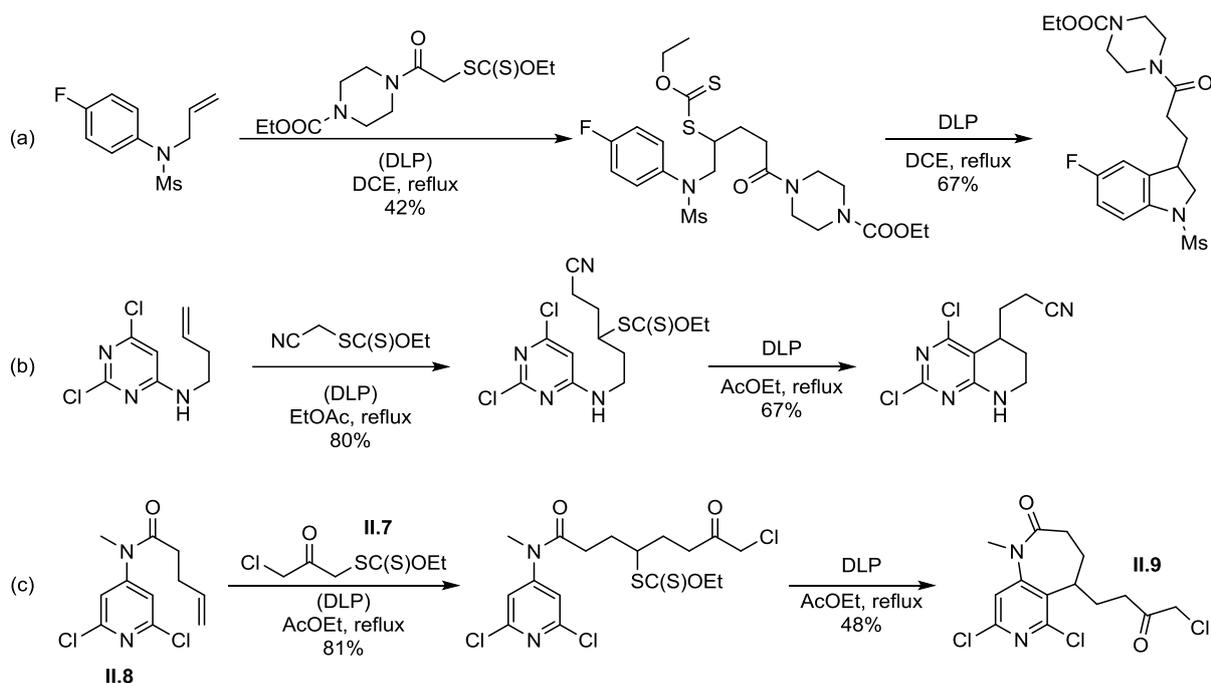


**Schéma II-2** : Synthèse d'oxindole (indolone) et azaxindole à l'aide la chimie radicalaire des xanthates.

Une autre transformation possible consiste à additionner un xanthate sur une oléfine liée à un aromatique, puis, dans un second temps, d'effectuer la cyclisation pour obtenir le composé bicyclique correspondant (Schéma II-3). Cette méthode permet d'obtenir des indolines (et par extension des indanes, azaindoline, azaindoles, ...), comme le montre la voie réactionnelle (a).<sup>82a</sup> Les indoles sont aussi accessibles après une oxydation, l'aromatisme du système étant fortement favorisée si le groupement en *para* de l'azote est un groupement methoxy, permettant une synthèse très simple de dérivés de mélatonine, par exemple.<sup>82b</sup> Sur ce même principe, des cycles plus grands sont accessibles comme les tétrahydroazanaphtyrindines (voie b)<sup>83</sup> ou les dihydropyridozépinones (voie c),<sup>27</sup> et une plus grande diversité est obtenue en faisant varier les deux partenaires de la réaction. Ce dernier exemple est assez intéressant, et montre bien la tolérance de ces réactions. Le xanthate de chlorocétone **II.7**, est additionné avec un très bon rendement sur l'oléfine **II.8**, et même la cyclisation, qui se passe dans des conditions légèrement plus dures, permet d'obtenir le bicyclic **II.9**.

<sup>82</sup> (a) Ly, T.-M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533–2536. (b) Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, No. 16, 1692–1693. (c) Salomon, P.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2926–2929.

<sup>83</sup> Liu, Z.; Qin, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5976–5979.



**Schéma II-3:** Addition puis cyclisation radicalaire sur un composé aromatique par la chimie des xanthates.

Ces réactions ne sont pas limitées aux cycles aromatiques à 6 chaînons, il est également possible de cycliser sur des plus petits cycles comme des pyrroles, imidazoles, thiophènes (Schéma II-4). En effet, l'équipe de Miranda a utilisée cette stratégie pour obtenir un intermédiaire clé lors de la synthèse totale du desethylrazinal (voie a). Cet intermédiaire, **II.10** est obtenu après addition et cyclisation du xanthate d'acétate d'éthyle sur le pyrrole **II.11**, le tout effectué en une seule étape.<sup>84</sup> Un autre exemple, de cyclisation sur un imidazole cette fois ci, permet d'obtenir sélectivement le pyrrolo[1,2-*a*]imidazole **II.12**, la cyclisation exclusive, sur la position 2 de l'imidazole (voie b).<sup>65</sup>

<sup>84</sup> Paleo, E.; Osornio, Y. M.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 361–362.

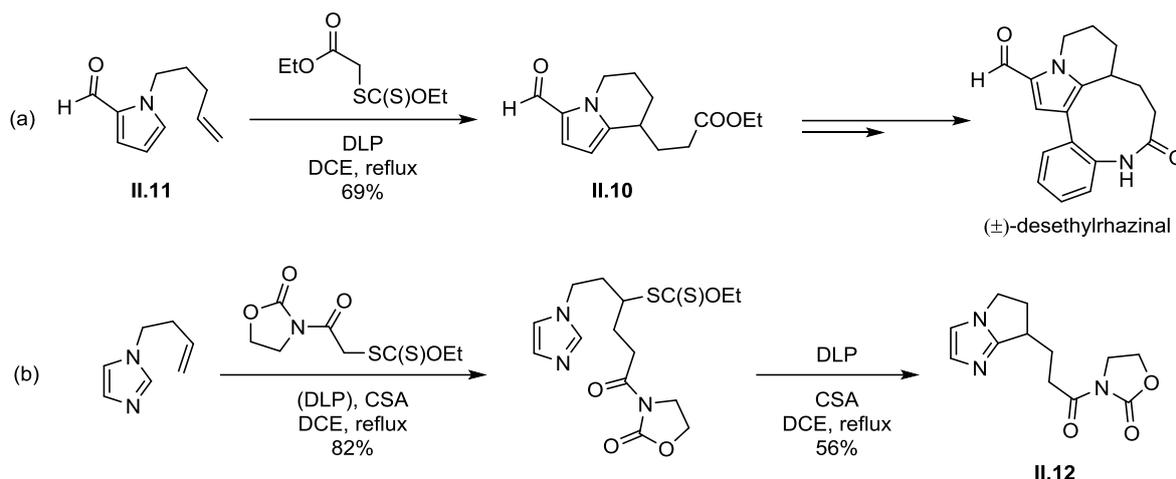


Schéma II-4 : Cyclisations sur des composés aromatiques à 5 chaînons.

D'autres hétérocycles sont aussi accessibles en inversant le système : attacher un noyau aromatique sur la partie xanthate, l'additionner sur une oléfine puis cycliser le tout sur l'aromatique. Cette méthode, complémentaire à celle présentée avant, permet par exemple l'accès de manière modulable aux azaindanes fonctionnalisés en un nombre limité d'étapes (Schéma II-5).<sup>85</sup>

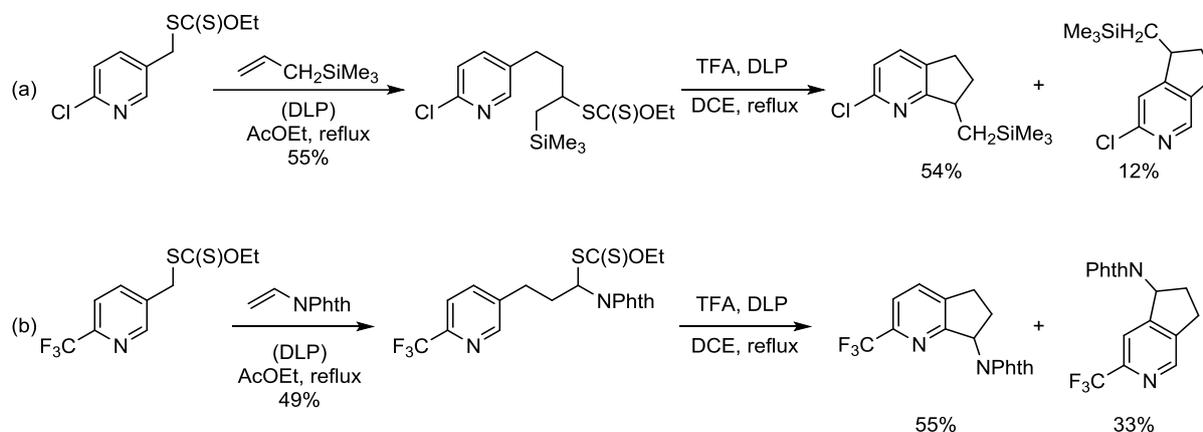


Schéma II-5 : Nouvel accès aux azaindanes par cyclisation radicalaire.

Bien que la plupart du temps des mélanges ont été obtenus, on retrouve ici encore la préférence d'attaque du radical en position 2 par rapport à la position 4 de la pyridine.

Suivant ce principe, d'autres méthodes permettent d'obtenir des composés bicycliques originaux, dont quelques exemples sont présentés ci-après (Schéma II-6). L'addition du dérivé

<sup>85</sup> (a) Huang, Q.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3895–3898. (b) Huang, Q. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique, **2017**.

thiophène **II.13** sur l'ester MIDA du boronate de vinyle, donne le xanthate **II.14** qui après cyclisation fournit un bicyclic intéressant **II.15** pour les couplages de Suzuki par exemple (voie a).<sup>59a</sup> Les tétralones sont aussi facilement accessibles par cette méthode (voie b)<sup>86</sup>, et en utilisant des xanthates un peu plus exotiques, des composés plus complexes, tels que les difluorothiochromanes (voie c),<sup>87</sup> sont obtenus avec des rendements synthétiquement intéressants. L'époxyde de la difluorothiochromane **II.16** n'ayant pas été affecté par la réaction, cela démontre encore la tolérance de cette chimie radicalaire envers les groupements sensibles. Enfin, en additionnant un xanthate sur une oléfine cyclique, des composés aromatiques polycycliques sont facilement accessibles par cette méthode (voie d).<sup>61</sup>

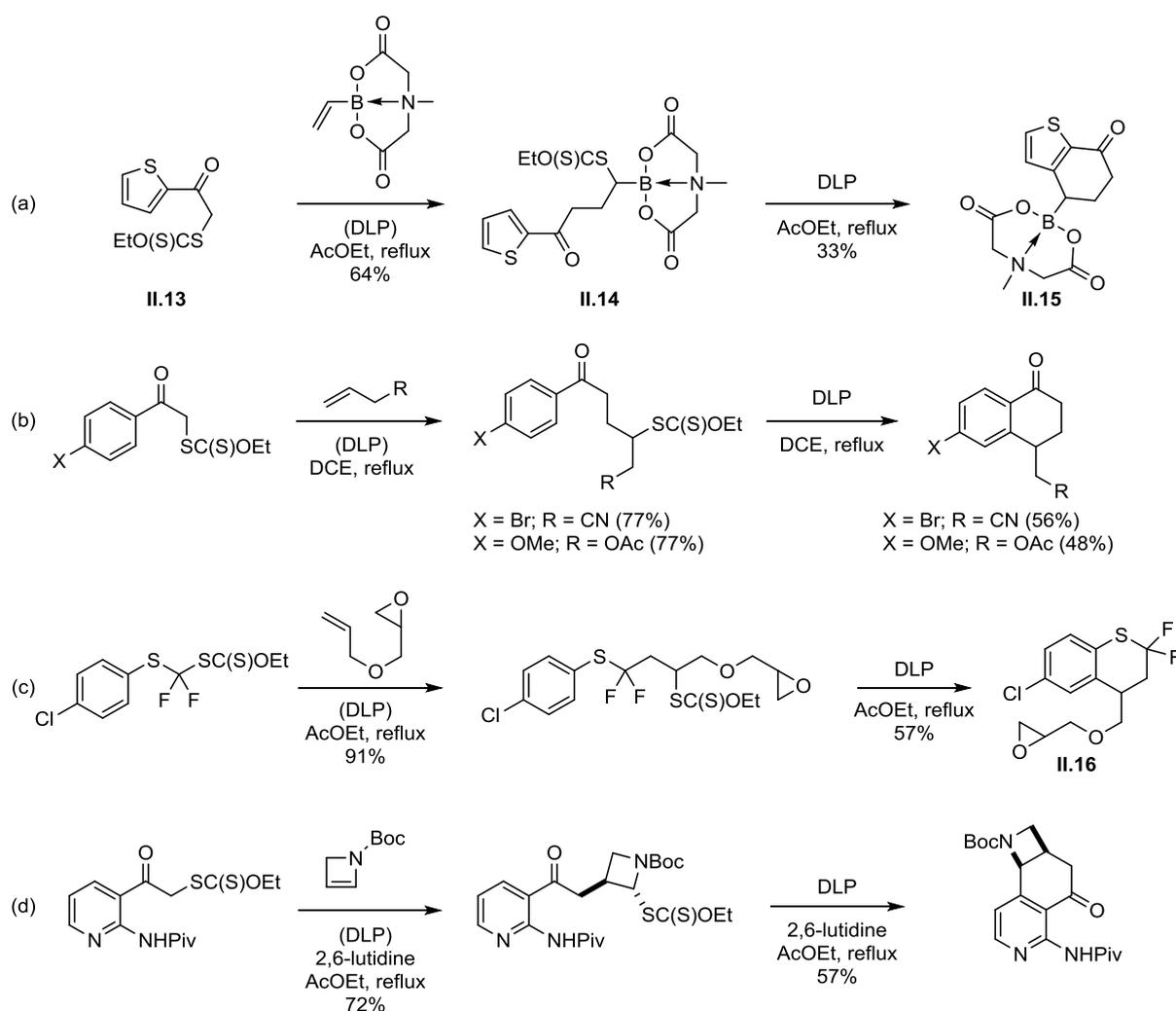


Schéma II-6 : Addition sur une oléfine d'un xanthate contenant un aromatique puis cyclisation sur ce dernier.

<sup>86</sup> Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759–1762.

<sup>87</sup> Salomon, P.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1482–1485.

Nous venons de montrer succinctement qu'il était possible de cycliser sur un composé aromatique en utilisant la chimie radicalaire des xanthates. Le prochain paragraphe va s'intéresser au cœur de notre projet, les additions intermoléculaires de radicaux générés par des xanthates sur des composés hétéroaromatiques.

## II.2. Additions intermoléculaires sur des composés hétéroaromatiques

Dans ce paragraphe, ainsi que dans le reste de ce manuscrit, nous traiterons uniquement les additions intermoléculaires des radicaux issus des xanthates sur des composés hétéroaromatiques, la même réaction sur des composés aromatiques « purs » étant beaucoup plus difficile en général. Si beaucoup de publications ont fait l'objet des additions de radicaux sur des hétéroaromatiques,<sup>21</sup> ce même processus *via* les xanthates est relativement peu représenté dans la littérature.

La première utilisation des xanthates comme précurseurs de radicaux pour effectuer des additions radicalaires sur des composés hétéroaromatiques a été rapporté par l'équipe de Minisci en 1992. Cette technique se base sur l'utilisation de la fragmentation de type Barton-McCombie (liaison C–O) pour générer des radicaux cyclohexyles et les additionner sur un dérivé hétéroaromatique.<sup>88</sup> Ce travail a été repris et approfondi dans les années 2000 par l'équipe de Togo.<sup>89</sup> Ce manuscrit n'ayant pas pour sujet la fragmentation de type Barton-McCombie, nous ne nous étendrons pas plus sur le sujet.

En exploitant la fragmentation de la liaison C–S, le groupe de Miranda a été le premier à utiliser la chimie des xanthates pour effectuer des additions intermoléculaires sur des composés hétéroaromatiques.

---

<sup>88</sup> Coppa, F.; Fontaria, F.; Minisci, F.; Pianese, G.; Tortoreto, P.; Zhao, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 687–690.

<sup>89</sup> Togo, H.; Matsubayashi, S.; Yamazaki, O.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2816–2819.

### II.2.1. Additions sur les azoles et leurs dérivés.

En choisissant des radicaux possédant un caractère plutôt électrophile, Miranda *et. al* ont démontré la faisabilité de cette réaction permettant d'accéder à des pyrroles, des indoles, des furanes et des thiophènes fonctionnalisés avec de bon rendements (Schéma II-7). Ces réactions ont été effectuées en chauffant en présence de DLP,<sup>90</sup> à température ambiante avec une initiation par le couple triéthylborane-oxygène,<sup>91</sup> ou en présence de lumière et d'un catalyseur d'iridium.<sup>92</sup> La régiosélectivité est très bonne. Dans le cas des pyrroles substitués en position 3, l'alkylation se fait du côté le plus encombré. Cette observation peut être rationalisée par une étude qualitative des radicaux adduits possibles (Schéma II-8).<sup>72c</sup>

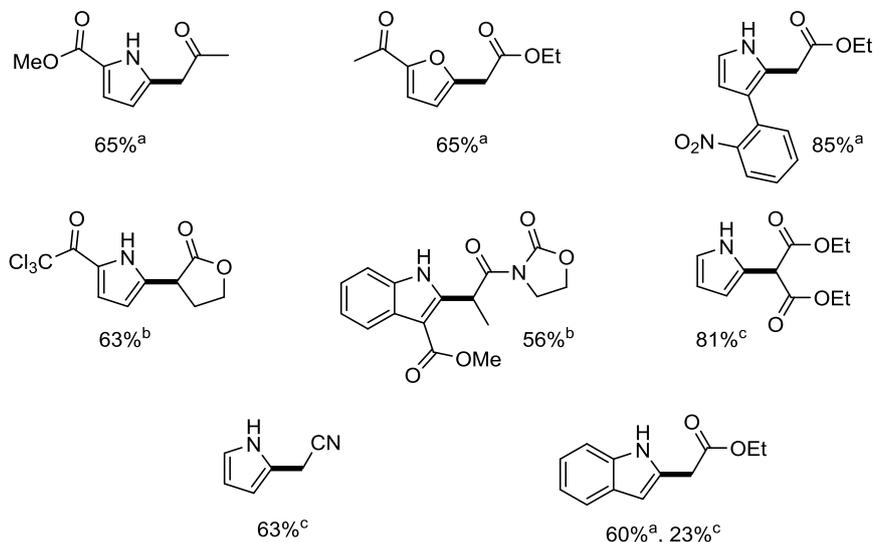
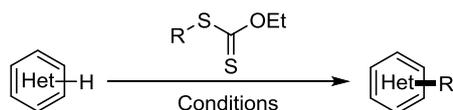
Nous avons montré précédemment que le régioisomère majoritaire est celui où le radical adduit est le plus stabilisé et oxydable (I.2.2.3). Dans le cas du pyrrole l'addition du radical sur les trois positions disponibles, formant les radicaux adduits **II.17a-c**. Il se trouve que le radical **II.17c** est à la fois allylique, benzylique et tertiaire et de ce fait sera beaucoup plus stabilisé que les deux autres. Il s'agit donc du radical ayant la concentration la plus élevée. La relative lenteur de l'oxydation permettra au système de s'équilibrer en favorisant la formation du pyrrole **II.18**.

---

<sup>90</sup> (a) Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montañó, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 18, 2316–2317. (b) Guadarrama-Morales, O.; Méndez, F.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4515–4518.

<sup>91</sup> Guerrero, M. A.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2517–2520.

<sup>92</sup> López-Mendoza, P.; Díaz, J. E.; Loaiza, A. E.; Miranda, L. D. *Tetrahedron* **2018**, DOI : 10.1016/j.tet.2018.04.079.

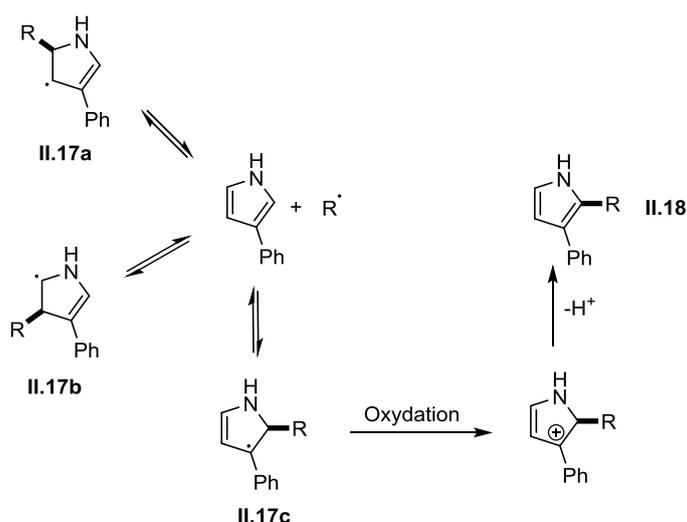


(a) DLP, DCE, reflux. (b)  $\text{BEt}_3$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a. (c)  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ , DMF, DEL bleues, t.a.

**Schéma II-7 :** Alkylation de composés hétéroaromatiques par l'équipe de Miranda.

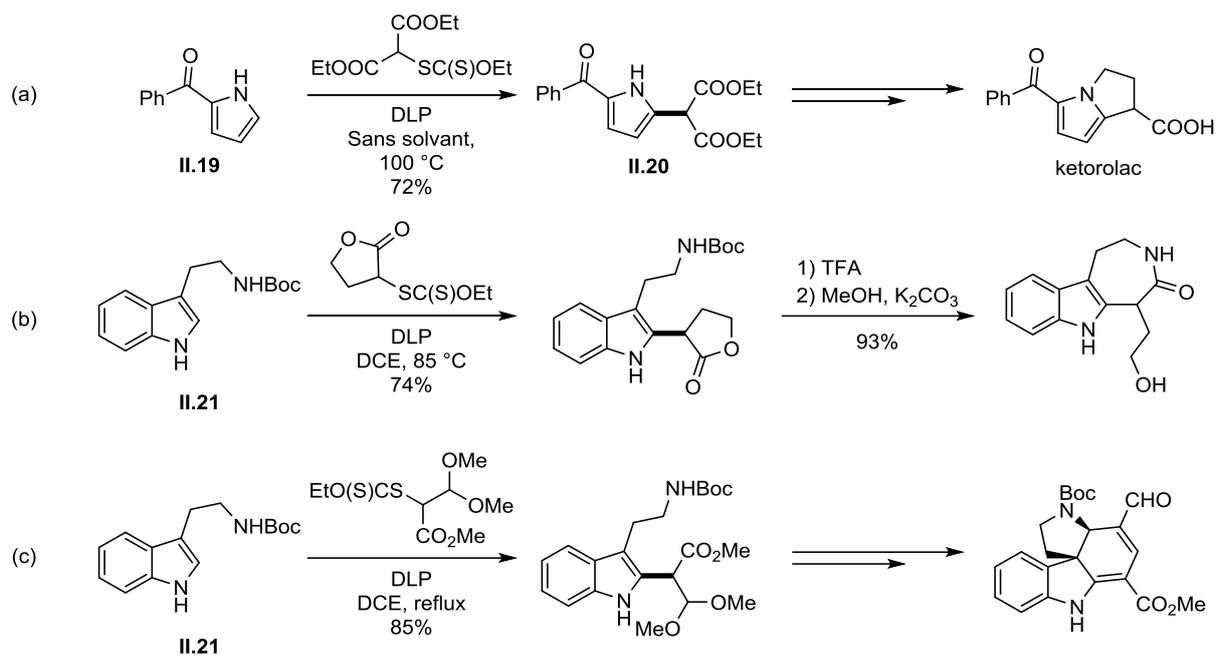
Quelques applications de cette chimie ont vu le jour par la suite, notamment dans le cadre de la synthèse de molécules naturelles ou de composés bioactifs (Schéma II-9).<sup>93</sup>

<sup>93</sup> (a) Flórez-López, E.; Gomez-Pérez, L. B.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6000–6002. (b) Reyes-Gutiérrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388. (c) Guo, B.; Ge, L.; Huang, G.; Zhao, L.; Chen, J.; Cao, W.; Wu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 4013–4021. Pour d'autres exemples impliquant une addition radicalaire par la chimie des xanthates, voir : (d) Hirao, S.; Sugiyama, Y.; Iwao, M.; Ishibashi, F. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2009**, *73*, 1764–1772. (e) Torres-Ochoa, R. O.; Reyes-Gutiérrez, P. E.; Martínez, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 48–52. (f) Canché Chay, C. I.; Cansino, R. G.; Espitia Pinzón, C. I.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R. *Marine Drugs* **2014**, *12*, 1757–1772.



**Schéma II-8 :** Rationalisation de la régiosélectivité de l'addition sur un pyrrole substitué en position 3.

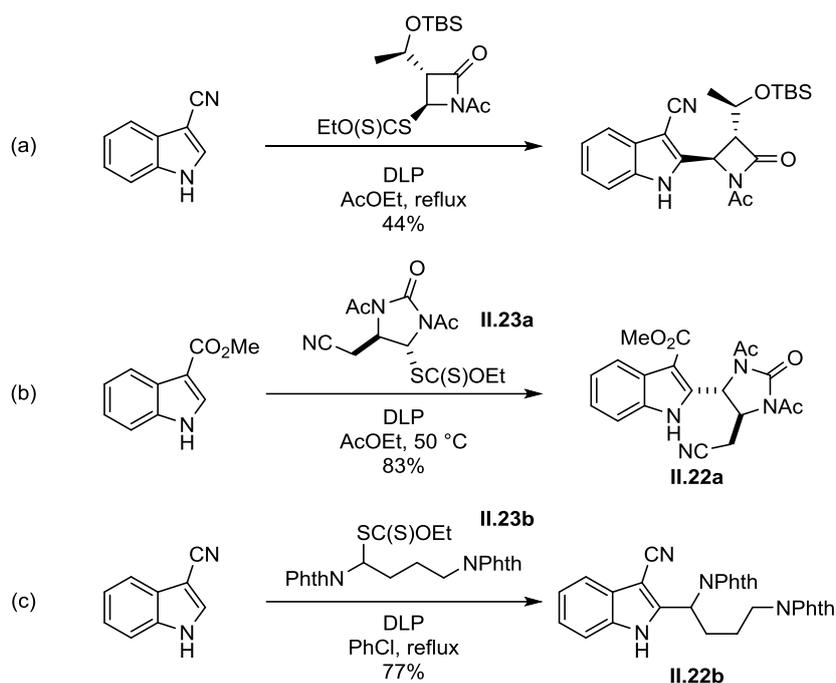
L'addition du xanthate de malonate sur le pyrrole **II.19** fournit le pyrrole **II.20** avec un très bon rendement. Le ketorolac peut être alors obtenu, après une cyclisation en milieu basique impliquant du dibromoéthane, suivi d'une décarboxylation.<sup>93a</sup> Les dérivés de la tryptamine **II.21** ont été aussi utilisés lors de la synthèse d'alcaloïdes plus ou moins complexes. La protection de l'amine est nécessaire, pour éviter la décomposition ionique du xanthate. La réaction radicalaire des xanthates, ici, permet une fonctionnalisation très efficace du noyau indolique, permettant par exemple l'accès aux azepino[4,5-b]indolones (voie b)<sup>93b</sup> ou à des structures relativement complexes comme d'autres alcaloïdes polycycliques, obtenus en deux étapes après l'addition du xanthate (voie c).<sup>93c</sup>



**Schéma II-9 :** Application des additions radicalaires intermoléculaires quelques synthèses de produits d'intérêt.

Au sein du laboratoire, les indoles ont aussi été obtenus lors d'additions radicalaires intermoléculaires (Schéma II-10). Par exemple, un  $\beta$ -lactame est aisément ajouté sur le 3-cyanoindole (voie a)<sup>60</sup> avec un rendement, certes modeste, mais tout de même utilisable. Les diamines protégées **II.22a-b** sont aussi accessibles soit par réaction du xanthate **II.23a**, résultant en fait de l'addition du xanthate de cyanométhyle sur la double liaison d'une diamine protégée,<sup>62</sup> ou alors par réaction du xanthate **II.23b**, issu de l'ornithine.<sup>94</sup> Ces additions fournissent les produits adduits avec de bon rendements (voies b et c).

<sup>94</sup> Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3554–3557.



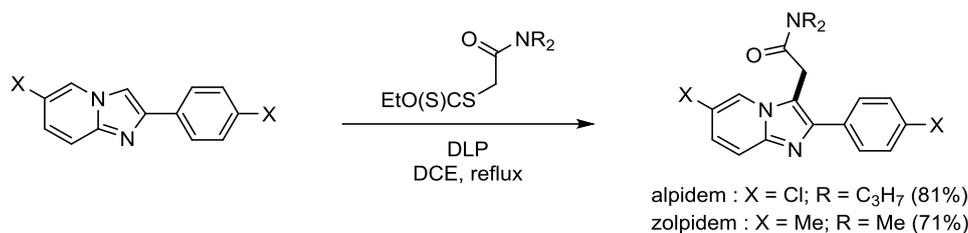
**Schéma II-10** : Autres additions intermoléculaires sur des indoles.

Les azoles et leurs dérivés ont été grandement étudiés ces 10 dernières années. Cependant, cette réaction d'addition *via* les xanthates ne se limite pas à ces composés, mais peuvent être appliquées à de nombreux autres hétéroaromatiques.

## II.2.2. Généralisation des additions sur des dérivés hétéroaromatiques

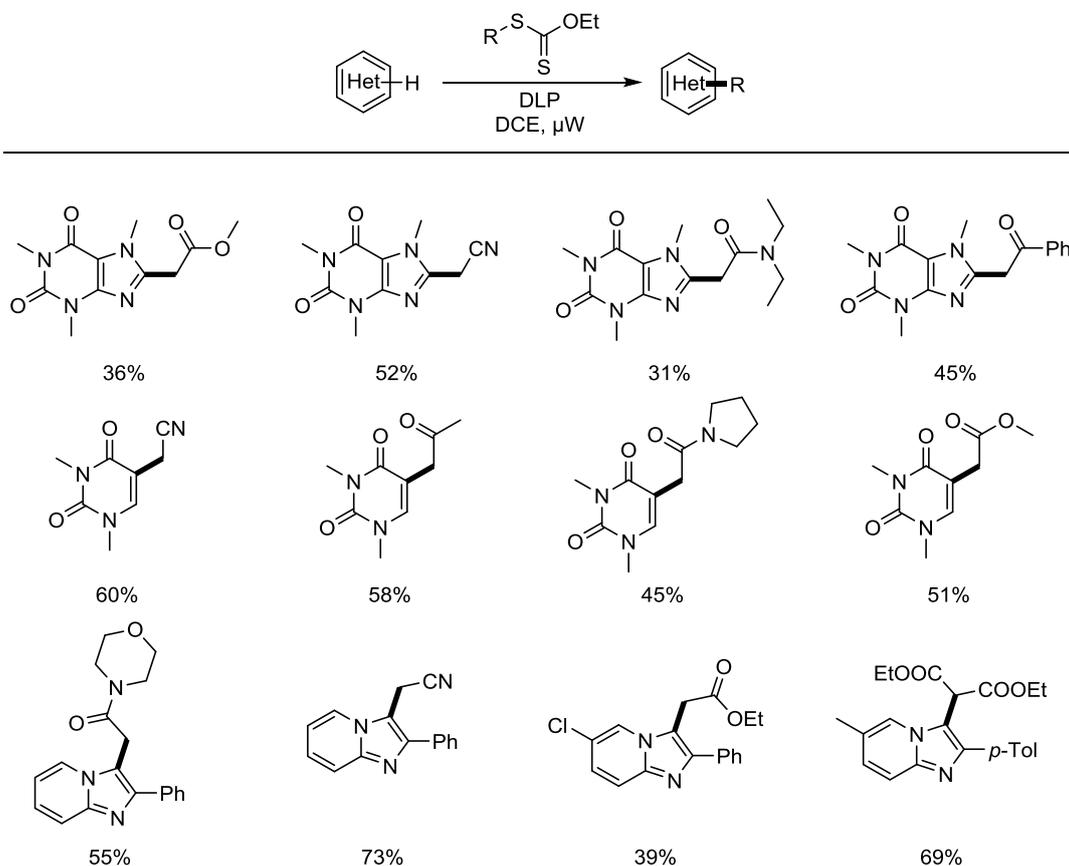
En 2016, l'équipe de Li et Wang a montré l'efficacité de la réaction radicalaire des xanthates pour fonctionnaliser des imidazopyridines, présentant ainsi, une nouvelle voie de synthèse de produits pharmaceutiques commercialisés, l'alpidem et le zolpidem (Schéma II-11).<sup>95</sup> Deux composés ont été isolés avec d'excellents rendements, montrant encore une fois la dimension préparative de cette chimie.

<sup>95</sup> Wang, S.; Huang, X.; Ge, Z.; Wang, X.; Li, R. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 63532–63535.



**Schéma II-11** : Synthèse de l'Alpidem et du Zolpidem par ma chimie des xanthates.

L'équipe de Miranda quant à elle étendit le champ d'application de la réaction d'addition en incluant la caféine, le 1,3-diméthyluracyle et d'autres imidazopyridines aux composés fonctionnalisables par cette chimie (Schéma II-12).<sup>96</sup>

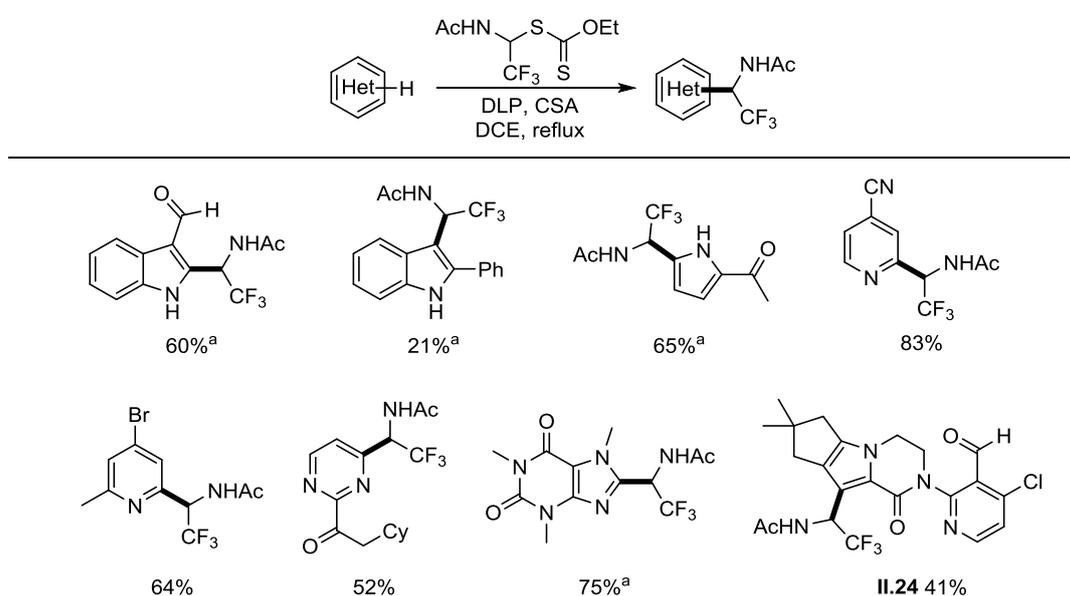


**Schéma II-12** : Addition de radicaux issus de xanthates sur la caféine, le 1,3-diméthyluracyle et des imidazo[1,2-*a*]pyridines. Exemples sélectionnés.

La même année, notre groupe a rapporté une fonctionnalisation d'hétérocycles plus générale, incluant des composés azoles et azines, pour introduire un groupement

<sup>96</sup> Pérez, V. M.; Fregoso-López, D.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1326–1329.

trifluoroéthylamine, connu pour être un bioisostère d'une liaison amide (Schéma II-13).<sup>97</sup> Cette réaction est assez générale et tolère un bon nombre de groupements fonctionnels et d'hétéroaryles. La réaction sur les azines nécessite l'utilisation d'acide camphorsulfonique (CSA) pour neutraliser la basicité de l'atome d'azote qui risquerait de décomposer le xanthate de manière ionique. De plus, il a été montré par l'équipe de Minisci que la protonation de ces composés augmente grandement l'efficacité de la réaction (I.2.2.3).<sup>21</sup> Un exemple particulièrement intéressant est l'obtention du composé tricyclique **II.24**, qui démontre que cette méthode n'est pas seulement applicable pour concevoir des intermédiaires de synthèse, mais est aussi un outil puissant pour fonctionnaliser des structures richement décorées.

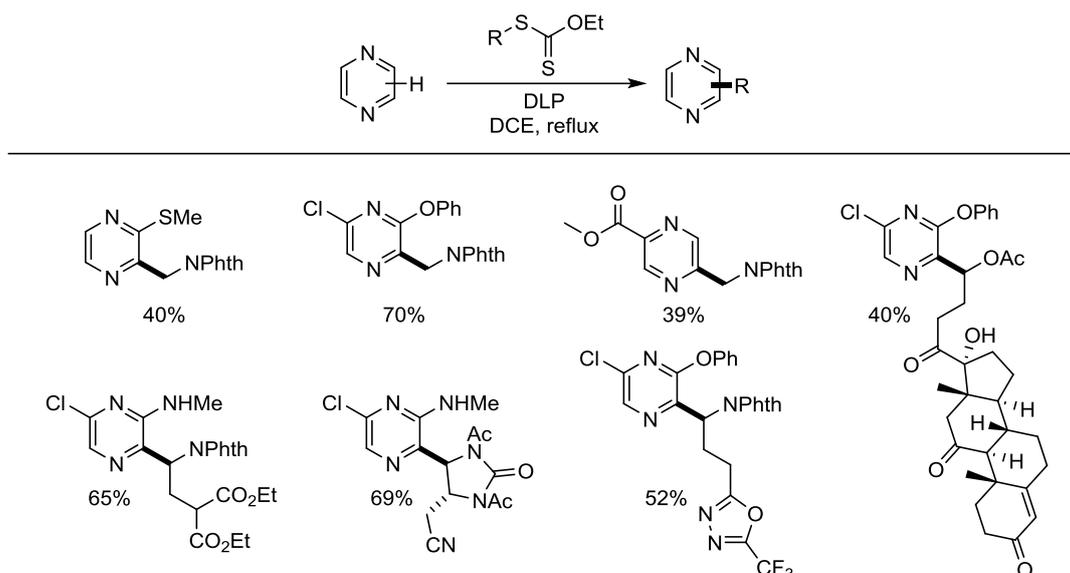


(a) Réactions effectuées sans CSA

**Schéma II-13 :** Introduction d'un motif trifluorométhylamine sur des composés hétéroaromatiques, exemples sélectionnés.

Au laboratoire, une grande partie du travail de fonctionnalisation des composés hétéroaromatiques a été conduite par le Dr Q. Huang au cours de ses travaux de thèse, pendant laquelle il a développé une méthode efficace pour la modification de noyaux pyrazines (Schéma II-14).<sup>85b</sup> La richesse des substituants des pyrazines ainsi que la diversité des xanthates utilisés (allant du xanthate de phthalimidométhyle à un dérivé complexe de stéroïde) permettent d'apprécier d'autant plus la versatilité de cette réaction.

<sup>97</sup> Braun, M.-G.; Castanedo, G.; Qin, L.; Salvo, P.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4090–4093.

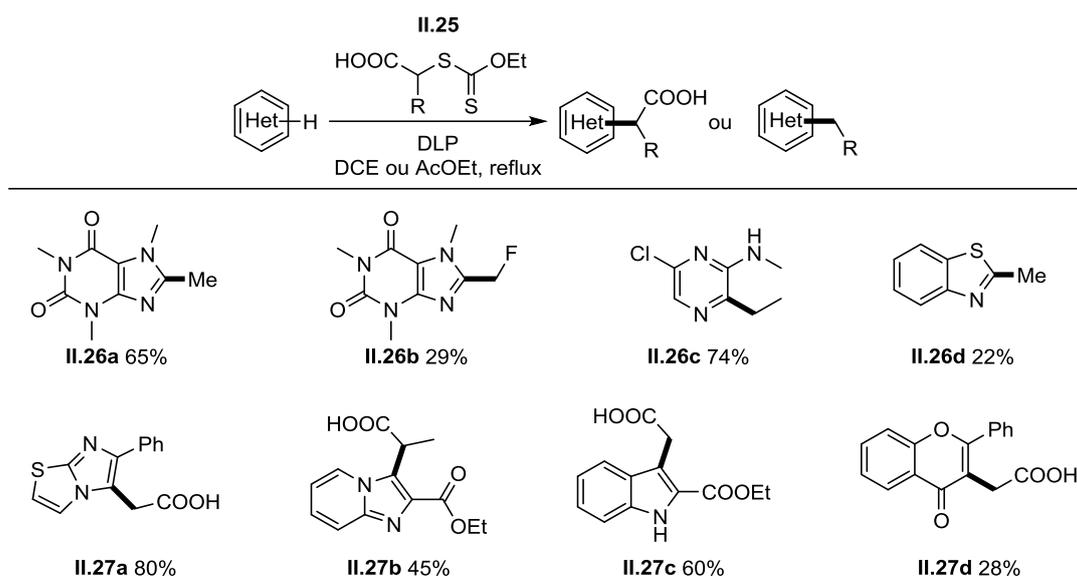


**Schéma II-14** : Fonctionnalisation de pyrazines par la chimie radicalaire des xanthates, exemples sélectionnés.

Un peu plus tard, le xanthate **II.25**, dérivé d'un acide carboxylique, a été préparé et permet après, décarboxylation, d'obtenir le produit méthylé correspondant. Cette méthode donne une nouvelle approche à la méthylation radicalaire de composés hétéroaromatiques (Schéma II-15).<sup>85b</sup>

Si pour certains substrats la décarboxylation est instantanée (composés **II.26a-d**), d'autres hétéroaromatiques ne le font pas spontanément (composés **II.27a-d**). Dans ce dernier cas, il est possible de forcer cette réaction sous irradiation micro-ondes et d'obtenir de bon rendements.<sup>98</sup> Cette méthode permet de fonctionnaliser un panel assez riche d'hétéroaromatiques, et permet d'introduire d'autres groupements comme un fluorométhyle, un éthyle.

<sup>98</sup> Huang, Q.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1413–1416.



**Schéma II-15** : Méthylation radicalaire formelle par la chimie des xanthates, exemples sélectionnés.

Cette dernière étude est très importante car en plus de fournir un nouvel outil pour la méthylation de composés hétéroaromatiques, elle permet d'outrepasser une des limites synthétiques de la chimie des xanthates. Nous avons précisé plus tôt que la condition pour que le radical se forme par la chimie des xanthates est qu'il soit plus stabilisé qu'un radical éthyle (du xanthate) ou undécyle (issu du DLP) (I.3.2.2). Il est donc impossible de générer un radical méthyle, bien moins stable. La seule solution est donc de stabiliser un radical à additionner par un groupement facilement retirable une fois l'addition effectuée, ici un acide carboxylique.

\*\*\*

A travers cette introduction, nous avons présenté les enjeux de la fonctionnalisation de la liaison C-H ainsi que les bases de la chimie radicalaire et particulièrement celle des xanthates. Nous avons de même présenté quelques additions sur des oléfines possibles en montrant la versatilité de cette réaction de par sa tolérance et son potentiel synthétique.

Les cyclisations sur des composés aromatiques sont possibles et permettent d'avoir un accès privilégié à des structures plus ou moins complexes dans des conditions relativement douces.

Enfin, nous avons présenté les additions intermoléculaires de radicaux issus des xanthates sur des composés hétéroaromatiques en montrant les nouvelles approches que cette chimie permet d'apporter. Cependant, il est intéressant de noter que, tous les radicaux additionnés jusqu'alors nécessitent une stabilisation prononcée, soit par un hétéroatome, soit par un système  $\pi$ . Nous nous sommes donc fixé comme objectif d'explorer les possibilités de l'addition radicalaire des xanthates sur des hétéroaryles, impliquant des radicaux dont la stabilité est intermédiaire pour ainsi repousser les limites actuelles de la chimie des xanthates. Ainsi, dans ce manuscrit nous investiguerons la faisabilité de cette réaction avec des radicaux stabilisés uniquement par des effets d'hyperconjugaison (radical *tert*-butyle, isopropyle, ...) par des atomes d'halogènes ou encore des radicaux dont la contrainte stérique ne permet pas une bonne stabilisation comme le cas des petits cycles.

**PARTIE 1 : ALKYLATION  
D'HETEROARYLES PAR DES RADICAUX  
STABILISES PAR HYPERCONJUGAISON**



L'utilisation de la chimie des xanthates pour l'alkylation de composés hétéroaromatiques a été jusqu'alors limitée aux radicaux stabilisés par des hétéroatomes ou par un système  $\pi$ . Il était donc intéressant d'expérimenter l'addition de radicaux stabilisés uniquement par hyperconjugaison. Par cette étude, nous pourrions apprécier plus finement les limites de la chimie des xanthates appliquée à la fonctionnalisation d'hétéroaryles, radicalement différente des additions sur les oléfines.

Dans un premier chapitre, nous présenterons une liste non exhaustive des méthodes existantes pour alkyler des hétéroaromatiques avec des radicaux secondaires et tertiaires. Dans un second temps, nous présenterons l'addition du motif *tert*-butyle sur différents hétéroaryles avant d'étendre ce concept à l'incorporation d'autres centres quaternaires. Ensuite, nous tenterons de repousser les limites connues de la chimie radicalaire des xanthates en démontrant la faisabilité des additions intermoléculaires de xanthates secondaires, jusqu'alors inédites.

Cette partie de ce travail a fait l'objet d'une publication :

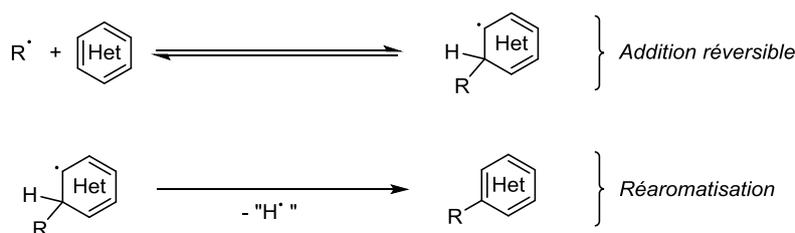
Revil-Baudard, V. L.; Vors, J.-P.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3531–3535.



**Chapitre III.**  
**Addition de Radicaux Secondaires et**  
**Tertiaires sur des Hétéroaryles**



Dans ce court chapitre, nous allons présenter de façon non exhaustive des méthodes existantes pour introduire un groupement alkyle tertiaire ou secondaire sur des composés hétéroaromatiques en nous limitant aux réactions radicalaires. Comme précisé dans l'introduction (paragraphe I.2.2.3), toutes les méthodes de fonctionnalisation de composés hétéroaromatiques reposent sur le même schéma, rappelé ci-dessous. (Schéma III-1).



**Schéma III-1 :** Addition d'un radical sur un composé hétéroaromatique (rappel).

La différence entre ces méthodes réside donc dans la génération des radicaux, que nous discuterons succinctement ci-après.

### III.1. Les réactions de Minisci : la méthode historique

La première méthode efficace pour effectuer l'addition de radicaux alkyles sur des hétéroaromatiques a été développée dans les années 1970 par le groupe de Minisci.<sup>99</sup> Le radical d'intérêt est obtenu après décarboxylation de l'acide correspondant, catalysée par de l'argent, le tout en présence d'ions persulfates (Schéma III-2).

Par chauffage, le l'ion persulfate oxyde l'argent(I) en argent(II) qui va entraîner la décarboxylation de l'acide, formant le radical  $R^\cdot$ . Ce dernier va s'additionner sur un composé hétéroaromatique selon la réaction décrite précédemment (Schéma III-1).

<sup>99</sup> (a) Minisci, F.; Bernardi, R.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinummo, M. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3575–3579. (b) Minisci, F. *Synthesis* **1973**, *1*, 1–24. Pour quelques applications, se référer à (c) Carling, R. W.; Madin, A.; Guiblin, A.; Russell, M. G. N.; Moore, K. W.; Mitchinson, A.; Sohal, B.; Pike, A.; Cook, S. M.; Ragan, I. C.; McKernan, R. M.; Quirk, K.; Ferris, P.; Marshall, G.; Thompson, S. A.; Wafford, K. A.; Dawson, G. R.; Atack, J. R.; Harrison, T.; Castro, J. L.; Street, L. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7089–7092. (d) Mai, W.-P.; Sun, B.; You, L.-Q.; Yang, L.-R.; Mao, P.; Yuan, J.-W.; Xiao, Y.-M.; Qu, L.-B. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2750–2755. (e) Jain, R.; Cohen, L. A.; El-Kadi, N. A.; King, M. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2365–2370. (f) Opletalová, V.; Patel, A.; Boulton, M.; Dundrová, A.; Lacinová, E.; Převorová, M.; Appeltauerová, M.; Coufalová, M. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 1093–1101.

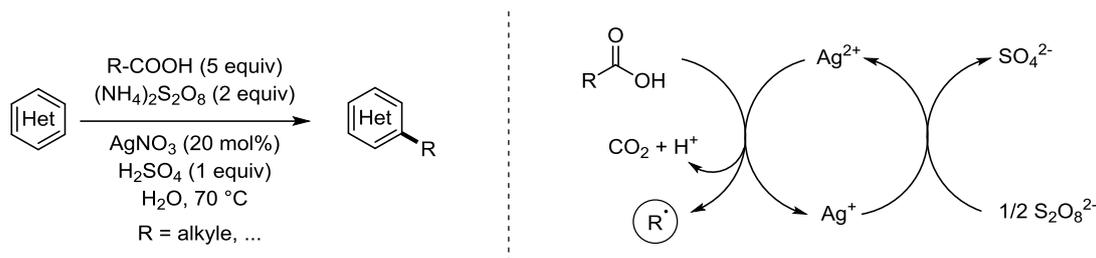


Schéma III-2 : La réaction de Minisci et mécanisme de génération du radical.

Cette méthode, simple à mettre en œuvre, a eu un franc succès auprès des chimistes travaillant sur la modification de composés hétéroaromatiques. De nombreuses méthodes dérivées de cette chimie ont donc vu le jour. D'une manière générale, les réactions d'addition d'un radical sur un composé aromatique sont communément appelées « réactions de Minisci ».<sup>100</sup>

## III.2. L'héritage de la chimie de Minisci

Après le travail pionnier du groupe de Minisci, beaucoup d'autres méthodes de fonctionnalisation radicalaire de composés hétéroaromatiques ont vu le jour. Cependant, il est intéressant de noter que, devant la multitude de techniques développées, l'addition de radicaux tertiaires reste le parent pauvre de l'alkylation radicalaire. Baxter *et al.* ont exploité les réactions de Minisci en utilisant quant à eux les acides aminés comme précurseurs radicalaire,<sup>101a</sup> et l'oxydant, Selectfluor®,<sup>101b</sup> mis en jeu tout en gardant le principe de la catalyse aux sels d'argent(I) (Schéma III-3).

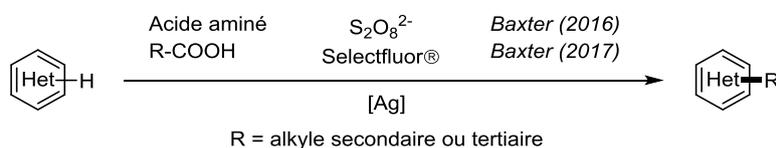


Schéma III-3 : Variation des conditions des réactions de Minisci par Baxter *et al.*

<sup>100</sup> Duncton, M. A. J. *MedChemComm* **2011**, *2*, 1135.

<sup>101</sup> (a) Mai, D. N.; Baxter, R. D. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3738–3741. (b) Galloway, J. D.; Mai, D. N.; Baxter, R. D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5772–5775.

Des méthodes photocatalytiques<sup>102</sup> impliquant des catalyseurs métalliques ont également été rapportées récemment. Les groupes de Barriault,<sup>103a</sup> Frenette et Fadeyi<sup>103b</sup> ainsi que Liu et Chen<sup>103c</sup> ou encore Ravelli et Ryu<sup>103d</sup> ont montré la possibilité d'alkyler des hétéroaryles en utilisant des catalyseurs d'or, de manganèse, de ruthénium ou de tungstène. Ces réactions sont possibles en utilisant des précurseurs halogénés, des alcools, des acides boroniques ou les alcanes correspondants. Quelques méthodes impliquant un photocatalyseur à l'iridium ont aussi été développées, comme dans le travail décrit par l'équipe de Shang et Fu<sup>103e</sup> où les précurseurs radicalaires sont les *N*-(acyloxy)phtalimides. Nous pouvons aussi citer la méthode de Stephenson *et al.* qui, quant à eux, alkylent le dérivé *N*-oxyde du substrat hétéroaromatique et génèrent les radicaux par décarboxylation d'un acide carboxylique<sup>103f</sup> (Schéma III-4).



**Schéma III-4** : Quelques méthodes photocatalysées pour alkyler des cycles hétéroaromatiques.

Pour rester dans le domaine de la photochimie, quelques temps après la publication du travail de Minisci, Barton *et al.* ont rapporté une méthode pour alkyler les hétéroaromatiques en utilisant les esters thiohydroxamiques, couramment appelés esters de Barton.<sup>104</sup> Quelques années plus tard l'équipe de Togo et Yokoyama montrèrent la faisabilité de l'alkylation radicalaire en employant un bromure d'alkyle comme précurseur radicalaire en présence de tris(triméthylsilyl)silane (TTMSS)<sup>105</sup> (Schéma III-5).

<sup>102</sup> Par souci de simplification, nous ferons référence sous le terme « photocatalyse » à toutes les réactions chimiques où la lumière est impliquée. Pour plus d'informations sur la photocatalyse en chimie radicalaire, voir Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 58–102.

<sup>103</sup> (a) McCallum, T.; Barriault, L. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4754–4758. (b) Nuhant, P.; Oderinde, M. S.; Genovino, J.; Juneau, A.; Gagné, Y.; Allais, C.; Chinigo, G. M.; Choi, C.; Sach, N. W.; Bernier, L.; Fobian, Y. M.; Bundesmann, M. W.; Khunte, B.; Frenette, M.; Fadeyi, O. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 1–6. (c) Li, G.-X.; Morales-Rivera, C. A.; Wang, Y.; Gao, F.; He, G.; Liu, P.; Chen, G. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6407–6412. (d) Quattrini, M. C.; Fujii, S.; Yamada, K.; Fukuyama, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2335–2338. (e) Cheng, W.-M.; Shang, R.; Fu, M.-C.; Fu, Y. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23*, 2537–2541. (f) Sun, A. C.; McClain, E. J.; Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3487–3490.

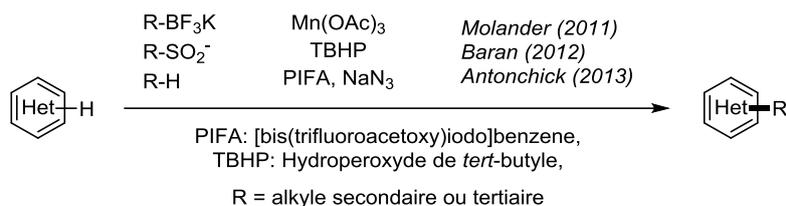
<sup>104</sup> Barton, D. H. R.; Garcia, B.; Togo, H.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1327–1330.

<sup>105</sup> Togo, H.; Hayashi, K.; Yokoyama, M. *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 641–644.



**Schéma III-5 :** Approche de Barton, Togo et Yokoyama à l'alkylation radicalaire d'hétéroaryles.

En utilisant le triacétate de manganèse en quantité stœchiométrique, Molander *et al.* développèrent en 2011 une méthode d'alkylation radicalaire, se basant sur les trifluoroborates de potassium comme précurseurs.<sup>106</sup> Baran *et al.* étendirent la réaction de trifluorométhylation de Langlois par les sulfinates à d'autres groupements alkyles, non nécessairement fluorés, tels que les isopropyles.<sup>107</sup> Le groupe d'Antonchick a utilisé directement les alcanes comme précurseurs radicalaires par oxydation par le couple [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène - azoture de sodium. Pour l'anecdote, dans le but d'effectuer la *tert*-butylation, ils utilisèrent le gaz issu d'une cartouche Campingaz<sup>TM</sup><sup>108</sup> (Schéma III-6).



**Schéma III-6 :** Méthode des trifluoroborates de Molander, des sulfinates de Baran et de l'oxydation d'alcanes par Antonchick.

Le groupe de Guin et celui de Yang ont publié presque simultanément deux méthodes basées sur la décarbonylation d'aldéhydes pour générer le radical d'intérêt.<sup>109</sup> Enfin, Li *et al.* ont proposé une autre alternative aux méthodes d'oxydoréduction en exploitant une fragmentation de Norrish de type 1 pour générer le radical.<sup>110</sup> Au même moment, Molander *et al.* rapportèrent une nouvelle méthode en exploitant l'aromatisation d'une dihydropyridine comme force motrice pour générer le radical d'intérêt.<sup>111</sup>

<sup>106</sup> Molander, G. A.; Colombel, V.; Braz, V. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1852–1855.

<sup>107</sup> Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; O'Hara, F.; Funder, E. D.; Dixon, D. D.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Herlé, B.; Sach, N.; Collins, M. R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nature* **2012**, *492*, 95–99.

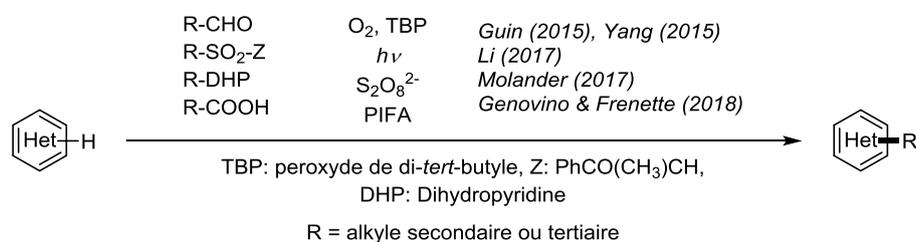
<sup>108</sup> Antonchick, A. P.; Burgmann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3267–3271.

<sup>109</sup> (a) Paul, S.; Guin, J. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 17618–17622. (b) Tang, R.-J.; Kang, L.; Yang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2055–2060.

<sup>110</sup> Liu, P.; Liu, W.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14315–14321.

<sup>111</sup> Gutiérrez-Bonet, Á.; Remeur, C.; Matsui, J. K.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12251–12258.

Enfin, très récemment, le groupe de Genovino et Frenette a décrit une méthode utilisant une photocatalyse sans catalyseur métallique, avec un composé d'iode hypervalent pour assurer la réoxydation et en utilisant les acides carboxyliques comme précurseurs (Schéma III-7).<sup>112</sup>



**Schéma III-7** : Quelques méthodes récentes d'alkylation d'hétéroaromatiques.

Toutes ces méthodes présentent quelques inconvénients, que ce soit l'utilisation de métaux (en quantité catalytiques ou non) relativement onéreux, des conditions réactionnelles assez dures qui ne sont pas forcément compatibles avec certains substrats, des précurseurs très élaborés ou difficiles à manipuler, ou encore un champ des hétéroaromatiques fonctionnalisables relativement restreint.

Il apparaît donc être intéressant de proposer une méthode complémentaire à celles citées ci-dessus pour pouvoir dépasser les limitations énoncées et ainsi pouvoir introduire sur des composés hétéroaromatiques, un groupement alkyle secondaire ou tertiaire. L'utilisation de la chimie des xanthates semble être une bonne approche au regard de leur efficacité et de leur tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels (paragraphe I.4)

<sup>112</sup> Genovino, J.; Lian, Y.; Zhang, Y.; Hope, T. O.; Juneau, A.; Gagné, Y.; Ingle, G.; Frenette, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3229–3232.



**Chapitre IV.**  
**Incorporation du Motif *tert*-Butyle sur  
des Cycles Hétéroaromatiques**



## IV.1. Le groupement *tert*-butyle

Grâce à sa réactivité unique et son encombrement stérique important, le groupement *tert*-butyle est devenu un incontournable aussi bien en chimie de synthèse qu'en biologie. Son utilisation en tant que groupement protecteur n'est plus à présenter, que ce soit par l'intermédiaire de composés *tert*-butoxycarbonylés ou de simples esters *tert*-butyliques. De plus, par ses propriétés stériques, il est très souvent présent pour protéger des fonctions relativement sensibles, mais aussi sur des catalyseurs chiraux pour permettre de développer des réactions stéréosélectives.<sup>113</sup>

En outre, le motif *tert*-butyle est également bien représenté dans les composés naturels et synthétiques, à visée phytosanitaire ou pharmaceutique par exemple.

Le groupement *tert*-butyle dans la nature se retrouve principalement sur un acide aminé non-protéogénique appelé *tert*-leucine (Tle, **IV.1a**). Ce dernier confère au peptide dans lequel il est présent une meilleure résistance face à l'hydrolyse en protégeant les liaisons amides. La structure secondaire du peptide en question s'en trouve par conséquent influencée.<sup>113</sup> Les Ginkgolides (**IV.1b**), quant à eux, sont un exemple de produits naturels *tert*-butylés, sans lien avec la *tert*-leucine, qui doivent en grande partie leur propriétés biologiques au groupement *tert*-butyle qu'ils portent. Cela est expliqué par une meilleure affinité du composé avec une poche hydrophobe de l'enzyme responsable des agrégations des plaquettes humaines, dont ils antagonisent le facteur d'activation.<sup>114</sup> D'un point de vue chimie médicinale et agrochimie, nous pouvons citer comme exemple le Terfenadine (**IV.1c**), un antihistaminique commercialisé jusqu'à la fin des années 90, le Tebuconazole (**IV.1d**), un fongicide inhibiteur de la biosynthèse de l'ergosterol ou encore le Cyenopyrafen (**IV.1e**), un acaricide, inhibiteur du complexe II de la respiration mitochondriale.<sup>115</sup> Ce dernier exemple est en réalité une prodrogue dont la substance active est formée par l'hydrolyse du groupement pivalate (Schéma IV-1).

---

<sup>113</sup> Bisel, P.; Al-Momani, L.; Müller, M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2655–2665.

<sup>114</sup> (a) Nakanishi, K. *Pure Appl. Chem.* **1967**, *14*, 89–113. (b) Hu, L.; Chen, Z.; Cheng, X.; Xie, Y. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1153–1156. (c) Vogensen, S. B.; Strømgaard, K.; Shindou, H.; Jaracz, S.; Suehiro, M.; Ishii, S.; Shimizu, T.; Nakanishi, K. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 601–608.

<sup>115</sup> (a) Rafferty, P.; Jackson, L.; Smith, R.; Holgate, S. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1990**, *30*, 229–235. (b) Schirmer, U.; Kramer, W. *Modern Crop Protection Compounds*; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, **2007**.

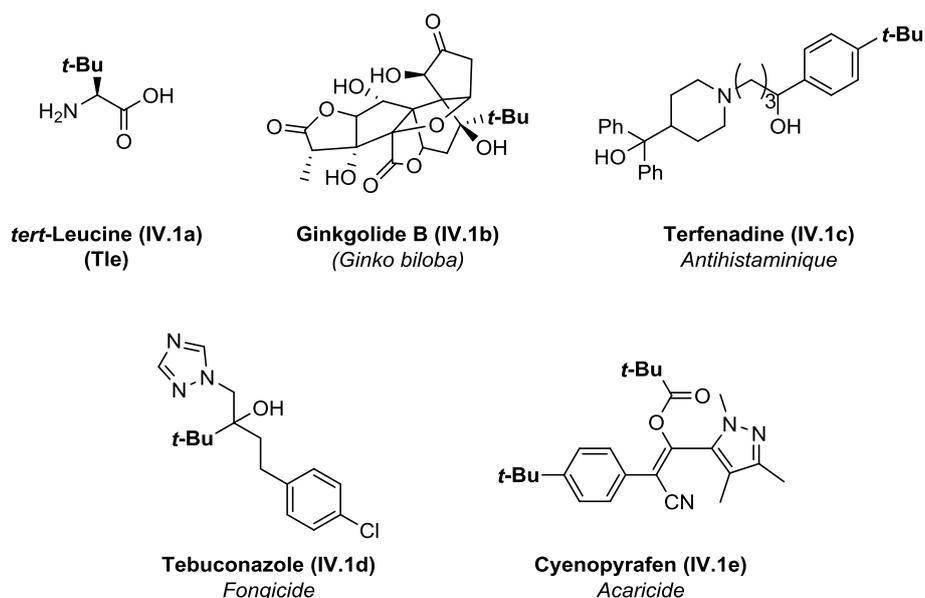


Schéma IV-1: Exemples de composés comportant un motif *tert*-butyle.

La Primaquine (**IV.1f**), un antipaludéen, est connu pour son efficacité mais aussi malheureusement pour sa toxicité. Des études ont montré que la métabolisation de ce composé passait par une oxydation de la position 2 du noyau quinoléine. Bloquer cette position par un groupement encombré permettrait donc d'éviter cette métabolisation et de potentiellement réduire la toxicité du composé. C'est ce qui a été observé par le groupe de Jain qui rapporta en 2004 qu'un groupement *tert*-butyle en position 2 de la quinoline permettait d'augmenter drastiquement la biodisponibilité de ce dérivé (**IV.1g**) tout en restant très actif vis-à-vis de souches résistantes de malaria, réduisant de plus sa toxicité par rapport à la Primaquine (Schéma IV-2).<sup>116</sup>

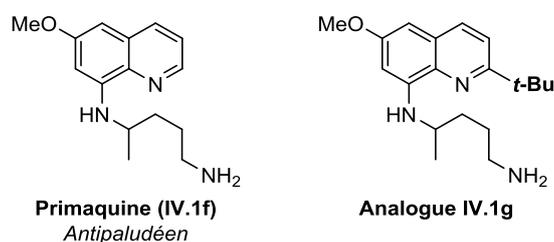


Schéma IV-2: La Primaquine et son analogue *tert*-butylé.

D'un point de vue chimie médicinale et agrochimie, ajouter un *tert*-butyle permet de moduler facilement les propriétés d'une molécule bioactive, comme augmenter son poids moléculaire (+ 56 g/mol). Si l'on considère un groupement *tert*-butyle en position 2 de la

<sup>116</sup> Jain, M.; Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Singh, S.; Singh, P. P.; Jena, G. B.; Tikoo, K.; Ramarao, P.; Kaul, C. L.; Jain, R. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 285–287.

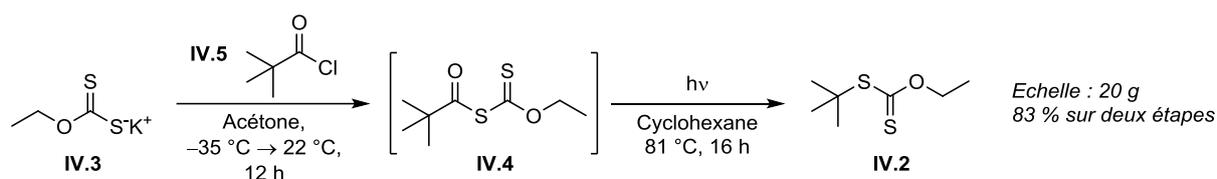
pyridine par exemple, le coefficient de partition (LogP) augmente aussi (+ 2.13) et la solubilité dans l'eau (LogS) diminue (-1.04) par rapport à la pyridine nue. L'aire de la surface polaire (tPSA) quant à elle ne varie pas comme aucun hétéroatome n'est introduit.<sup>117</sup>

## IV.2. Xanthates et *tert*-Butyles

### IV.2.1. Synthèse du xanthate de *S*-*tert*-butyle

La synthèse du xanthate **IV.2** a été effectuée selon la méthode décrite par Barton *et al.* en 1962, qui consiste en l'attaque du sel de potassium du xanthate de *O*-éthyle **IV.3**<sup>118</sup> sur un chlorure d'acyle suivi d'une décarbonylation radicalaire (Schéma IV-3).<sup>119</sup>

L'acyle xanthate **IV.4** est obtenu après réaction à  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  du sel de xanthate **IV.3** avec le chlorure de pivaloyl (**IV.5**). Cette étape doit être nécessairement conduite à basse température et avec un excès de chlorure d'acyle à chaque instant de la réaction pour éviter toute décomposition ionique de l'acyle xanthate **IV.4** par le sel **IV.3**. La décarbonylation est conduite dans le cyclohexane en irradiant la solution avec une lampe à filament de tungstène (300 W) dont la chaleur dégagée provoque le reflux du cyclohexane. Le xanthate **IV.2** est finalement isolé après une rapide filtration sur silice avec un rendement de 83% sur les deux étapes, sur une échelle de 20 g.



**Schéma IV-3 :** Synthèse du xanthate de *tert*-butyle **IV.2**.

La facilité, l'efficacité ainsi que le caractère très peu onéreux de cette réaction font de ce xanthate un atout comme précurseur de radicaux *tert*-butyles.

<sup>117</sup> Propriétés estimées par le logiciel Chemdraw (Cambridgesoft, PerkinElmer)

<sup>118</sup> Appelé par la suite simplement « sel de xanthate d'éthyle »

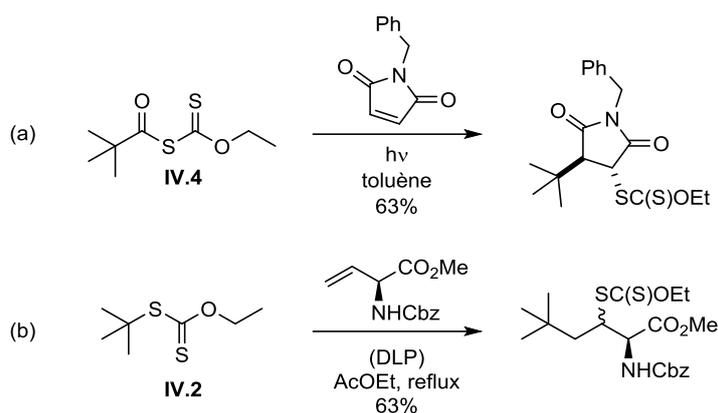
<sup>119</sup> Barton, D. H. R.; George, M. V; Tomoeda, M. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1967.

## IV.2.2. Addition de groupements *tert*-butyle sur des oléfines

Avant de rentrer dans le vif du sujet, il est intéressant de noter qu'il existe déjà des précédents d'additions de *tert*-butyles sur des oléfines par la chimie des xanthates.

En effet, dès 1988, l'acyle xanthate de *tert*-butyle **IV.4** a été utilisé pour introduire le motif *tert*-butyle sur des oléfines (Schéma IV-4, a).<sup>120</sup> L'irradiation de ce dernier par de la lumière visible (typiquement une lampe à filament de tungstène) permet de produire le radical acyle correspondant qui, après sa décarbonylation, s'additionne sur l'oléfine selon le mécanisme usuel de la chimie des xanthates (paragraphe I.3.2.1). L'utilisation des acyles xanthates a été reprise par le groupe d'Alexanian très récemment pour introduire des groupements tertiaires sur des oléfines.<sup>121</sup>

Un autre exemple, utilisant le xanthate de *tert*-butyle **IV.2** cette fois-ci, permet de fonctionnaliser un acide aminé avec ce groupement (Schéma IV-4, b).<sup>122</sup>



**Schéma IV-4** : Introduction d'un groupement *tert*-butyle sur des oléfines par la chimie des xanthates.

Ces deux exemples montrent que la stabilité du radical *tert*-butyle est suffisante pour pouvoir être formé et additionné sur une oléfine par la chimie des xanthates, ce qui n'est pas nécessairement le cas de certains groupements que nous verrons plus tard.

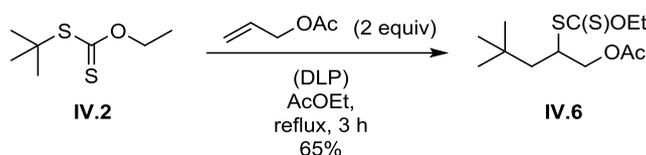
<sup>120</sup> Delduc, P.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1988, 308.

<sup>121</sup> Jenkins, E. N.; Czaplyski, W. L.; Alexanian, E. J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2350–2353.

<sup>122</sup> (a) Li, S. G.; Portela-Cubillo, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1888–1891. Pour d'autres exemples et une généralisation sur les xanthates tertiaires, voir (b) Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9815–9818. (c) Binot, G. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique, **2004**. (d) Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, No. 3, 0382–0386.

Avec ces exemples à l'esprit, nous avons décidé d'effectuer l'addition radicalaire du xanthate de *tert*-butyle **IV.2** sur l'acétate d'allyle pour avoir une référence et ainsi comparer les différents xanthates que nous étudierons au travers de ce manuscrit (Schéma IV-5).

Dans les conditions standards d'addition, nous avons obtenu l'adduit *tert*-butylé **IV.6** avec un rendement de 65%, comparable aux résultats précédents.



**Schéma IV-5** : Addition radicalaire du xanthate de *tert*-butyle **IV.2** sur l'acétate d'allyle.

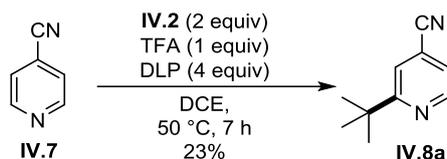
Maintenant que nous avons montré sur un exemple la faisabilité de l'addition de ce xanthate sur une oléfine, nous allons nous intéresser à son utilisation pour fonctionnaliser les composés hétéroaromatiques.

## **IV.3. *tert*-Butylation d'Hétéroaryles par la Chimie Radicalaire des Xanthates**

### IV.3.1. Premier essai et optimisation des conditions

Une première expérience a permis de montrer la faisabilité de la réaction de *tert*-butylation de la 4-cyanopyridine (**IV.7**). En utilisant une procédure développée par le Dr Ling Qin,<sup>123</sup> le composé alkylé **IV.8a** a été isolé avec un rendement de 23% (Schéma IV-6). La réaction a été conduite en présence de TFA (qui permet de neutraliser la basicité de l'azote) dans le dichloroéthane à 50 °C. A cette température, la décomposition du DLP est relativement lente ( $t_{1/2} > 20$  h) et permet donc une formation très lente de radicaux, sans dégrader trop vite le DLP pour que l'étape d'oxydation soit facilitée. Deux équivalents de ce dernier sont introduits, la réaction est alors chauffée pendant 3 h, puis un équivalent est ajouté toutes les deux heures jusqu'à consommation totale du xanthate.

<sup>123</sup> Qin, L. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique, 2015.



**Schéma IV-6 :** Premier essai de *tert*-butylation par la chimie des xanthates. 2 équivalents de DLP sont introduits, puis après 3 h, 1 équivalent est introduit toutes les deux heures.

L'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut avec de l'hexaméthylbenzène comme étalon interne a montré que 57% de la pyridine **IV.7** n'avait pas réagi mais que 43% du produit **IV.8a** s'était formé. Outre le fait que la pyridine **IV.7** ne soit pas dégradée pendant le processus, ce résultat nous montre une différence avec le rendement observé. Une partie du produit a donc dû être perdue pendant la purification ou pendant la concentration, le produit **IV.8a** pouvant être volatile.

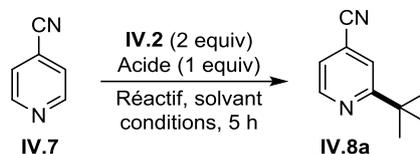
Pendant la réaction, quelques sous-produits sont formés. D'abord, les dérivés de xanthates et de DLP, généralement très apolaires, posent normalement peu de problèmes lors de la purification, sauf si le produit désiré est trop lipophile. De l'acide laurique est également formé. Ce co-produit de l'oxydation est, quant à lui, plus problématique lors de la purification. Un simple lavage aqueux basique du mélange réactionnel entraîne la formation d'une émulsion due à son caractère tensioactif. Plusieurs solutions ont été envisagées (précipitation, filtration sur de l'alumine activée basique, ...), mais la méthode qui a donné de meilleur résultat est la précipitation du carboxylate en présence d'hydroxyde de baryum.

Pour éviter que la purification ne fausse les résultats de l'optimisation, nous nous sommes intéressés aux rendements déterminés par RMN en utilisant l'hexaméthylbenzène comme étalon interne (Tableau IV-1).

Prenant comme point de départ les résultats obtenus précédemment (Entrée 1), nous avons testé la réaction à température ambiante par le biais d'une irradiation par des DEL bleues en présence de DLP ou de DBP (peroxyde de dibenzoyle), mais aucune réaction n'a été observée (Entrées 2 et 3). En revanche, effectuer la réaction à 70 °C a permis d'atteindre un meilleur rendement (58%) avec une quantité de DLP plus faible (2 équivalents au lieu de 4, Entrée 4). Changer d'acide en remplaçant le TFA par le CSA a eu aussi un effet bénéfique sur la réaction, permettant d'obtenir un rendement de 69% (Entrée 5). Le CSA, dont la compatibilité avec la

chimie des xanthates a déjà été démontrée,<sup>12,124</sup> a l'avantage d'être peu onéreux et de former des sels solubles dans divers solvants organiques.

**Tableau IV-1 :** Optimisation des conditions d'addition du radical *tert*-butyle sur la pyridine **IV.7**



Entrée	Acide	Réactif	Solvant	Conditions	Rendement (RMN)	RBCS (RMN)
1	TFA	DLP (4 equiv)	DCE	50 °C	44%	>99%
2	TFA	DLP (1 equiv)	DCE	25 °C, DEL bleues	-	-
3	TFA	DBP (1 equiv)	DCE	25 °C, DEL bleues	-	-
4	TFA	DLP (2 equiv)	DCE	70 °C	58%	87%
5	CSA	DLP (2 equiv)	DCE	70 °C	69%	85%
6	CSA	DLP (1 equiv) DBP (1 equiv)	DCE	70 °C	-	-
7	CSA	DLP (1 equiv) DTBP (1 equiv)	DCE	70 °C	26%	81%
8	CSA	DLP (1 equiv) TBHP (1 equiv)	DCE	70 °C	21%	78%
9	CSA	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (1 equiv)	DCE, H <sub>2</sub> O	70 °C	-	-
10	CSA	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (1 equiv)	SDS, H <sub>2</sub> O	70 °C	-	-

DBP : peroxyde de dibenzoyle, DTBP : peroxyde de di-*tert*-butyle, TBHP : hydroperoxyde de *tert*-butyle, SDS : dodécylsulfate de sodium (ajouté ici à 6 mg/mL), RBCS : rendement basé sur la consommation du substrat.

Des combinaisons de peroxydes ont aussi été testées, cette méthode s'inspirait du travail publié par le laboratoire concernant certaines cyclisations radicalaires,<sup>125</sup> mais n'a pas fourni de meilleurs résultats (Tableau IV-1, Entrées 6, 7 et 8). Enfin, aucune réaction n'a été détectée lors de l'utilisation de persulfates comme oxydants (Tableau IV-1, Entrées 9 et 10).

<sup>124</sup> Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4345–4348.

<sup>125</sup> Petit, L.; Botez, I.; Tizot, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3220–3224.

Dans l'ensemble, nous pouvons remarquer que les conditions testées sont relativement douces. Les rendements basés sur la consommation du substrat étant relativement bons, la pyridine **IV.7**, n'est pas ou peu dégradée pendant la réaction. Cependant, cela montre aussi que la conversion est loin d'être totale. Avec cette limitation à l'esprit, nous avons utilisé les conditions fraîchement optimisées (Entrée 5) pour refaire la synthèse de la pyridine *tert*-butylée **IV.8a**, en poussant la réaction jusqu'à complétion totale (Schéma IV-7). Deux équivalents de DLP ont été introduits pour 3 h, puis un équivalent a été ajouté toutes les deux heures jusqu'à consommation totale de la pyridine **IV.7**.

Malheureusement, dans ces conditions, la pyridine **IV.8a** a été isolée avec un rendement décevant de 27%.<sup>126</sup> Les incertitudes de mesures des rendements RMN peuvent être mises en causes, tout comme l'ajout d'une quantité plus importante de DLP que pendant l'optimisation, induisant probablement une décomposition du mélange réactionnel.

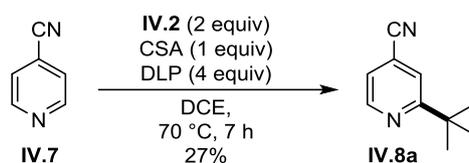


Schéma IV-7 : Préparation de la pyridine **IV.8a** avec les conditions optimisées.

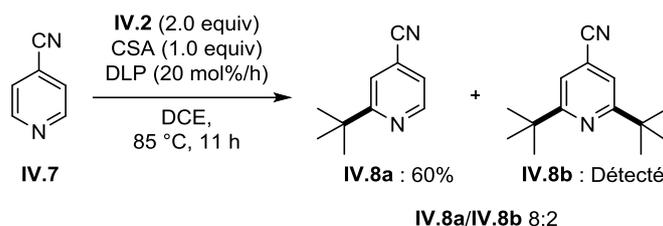
Nous avons précisé précédemment que la manière d'ajouter le DLP était cruciale. Ainsi, la méthode décrite ci-dessus n'ayant pas porté ses fruits, nous avons décidé de changer la façon d'introduire le DLP : adaptant une procédure de cyclisation radicalaire sur un composé aromatique,<sup>127</sup> nous avons entrepris la *tert*-butylation de la pyridine **IV.7** en utilisant les conditions optimisées, mais en chauffant à 85 °C et en ajoutant le DLP par portions de 20 mol% par heure jusqu'à consommation totale du produit de départ.

La pyridine monosubstituée **IV.8a** a été isolée avec un rendement de 60% et la disubstituée **IV.8b** a été détectée par RMN <sup>1</sup>H, le mélange réactionnel présentant un ratio **IV.8a/IV.8b** de 8:2 (Schéma IV-8).<sup>128</sup>

<sup>126</sup> L'expérience a été répétée trois fois pour écarter la possible non reproductivité de la réaction et de la purification. Les rendements obtenus étant très proches (27% ; 26% ; 27%), la raison de la différence se trouve ailleurs.

<sup>127</sup> Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2655–2657.

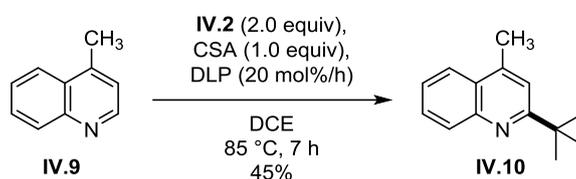
<sup>128</sup> A cause de sa trop faible polarité, la pyridine disubstituée **IV.8b** n'a pas été isolée.



**Schéma IV-8 :** Préparation des pyridines **IV.8a,b** en ajoutant le DLP par portions de 20mol% par heures.

Pour poursuivre cette étude, nous avons décidé de changer de substrat pour un composé moins volatil et ne présentant qu'un seul site réactif, la 4-méthylquinoléine (lépidine, **IV.9**). En plus de répondre aux critères précédents, la lépidine a été largement utilisée comme substrat pour ces réactions. Cela nous permet d'avoir un point de comparaison avec les autres méthodes décrites dans la littérature.<sup>129</sup>

La lépidine *tert*-butylée **IV.10** est obtenue avec un rendement modeste de 45%. Ce rendement plus faible que celui utilisant la cyanopyridine **IV.7** peut être expliqué par plusieurs facteurs. Par exemple, la lépidine **IV.9** étant moins pauvre en électrons que la cyanopyridine **IV.7**, l'addition du radical pourrait être moins favorisée par les effets polaires. De plus, la lépidine **IV.9** tout comme son analogue *tert*-butylé **IV.10** possède des protons benzyliques, dont le transfert en conditions radicalaire est possible (Schéma IV-9).



**Schéma IV-9 :** Addition d'un radical *tert*-butyle sur la Lépidine (**IV.9**) par la chimie des xanthates.

Cette observation ainsi que les hypothèses formulées nous permettent d'aboutir à une conclusion : l'étape d'oxydation n'est certainement pas assez efficace. Or nous avons vu précédemment que changer de peroxyde n'améliorait pas la transformation. Nous avons donc envisagé d'utiliser un sel métallique pour faciliter l'oxydation du système.

Des travaux antérieurs à ceux-ci ont été effectués au laboratoire dans le but d'optimiser l'étape d'oxydation des cyclisations.<sup>130</sup> Il avait été question d'utiliser des sels de cuivre qui pourraient grandement faciliter la réaction.<sup>131</sup> Cependant, tous les essais effectués en présence

<sup>129</sup> Se référer au Chapitre III pour quelques exemples de *tert*-butylations reportées dans la littérature.

<sup>130</sup> Guo, X., *résultats non publiés*

<sup>131</sup> Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Les radicaux libres en chimie organique*; Masson, Ed.; **1993**.

de cuivre (II), sous forme de pivalate de cuivre, se sont soldés par un échec. Les réactions observées, quand elles ont eu lieu, n'ont jamais été aussi efficaces que sans catalyseur de cuivre et généralement une dégradation du mélange réactionnel a été observée. Des variations de température de la réaction, ainsi que de l'oxydant ou du mode d'amorçage (thermique ou photochimique) n'ont pas conduit à une amélioration du système.

Nous avons donc décidé d'explorer le champ des possibles en utilisant la méthode développée lors de l'optimisation (Tableau IV-1, Entrée 5).

### IV.3.2. Additions radicalaires

Six composés ont été retenus pour ce test. L'Imatinib (**IV.11**), un composé utilisé pour traiter le cancer développé par Novartis, ainsi que le boscalide (**IV.12**, BASF), le fluopyram (**IV.13**, Bayer), l'azoxystrobine (**IV.14**, Syngenta), le bixafen (**IV.15**, Bayer) et le fluopicolide (**IV.16**, Bayer), des fongicides (Schéma IV-10).

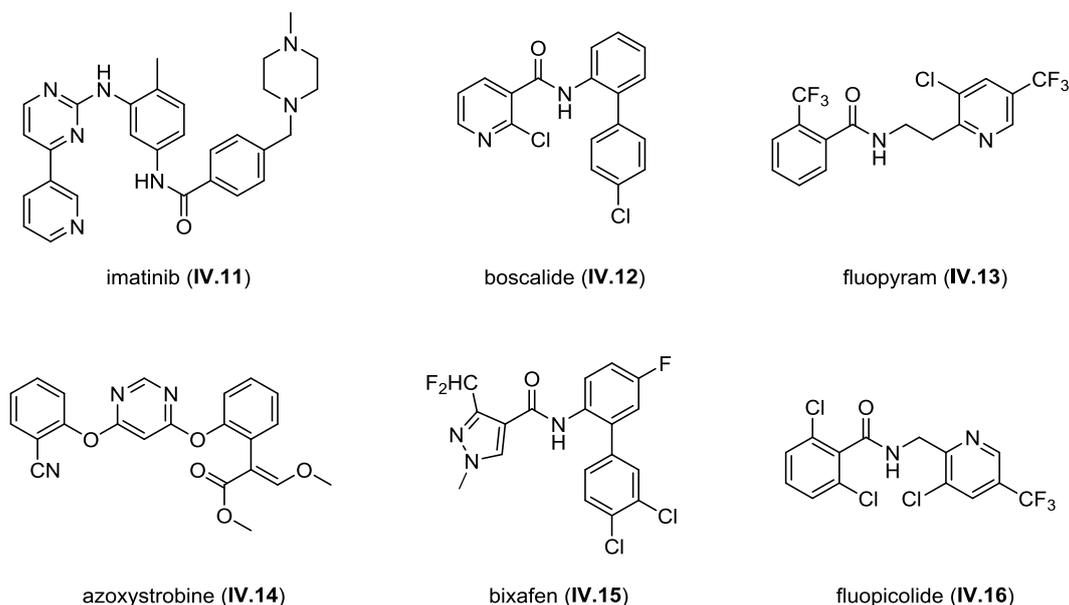
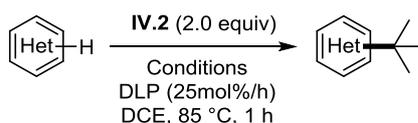


Schéma IV-10 : Composés commerciaux utilisés comme substrats pour la *tert*-butylation radicalaire.

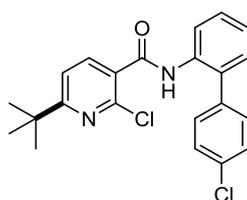
Les additions ont été effectuées en ajoutant le DLP par portion de 25 mol% par heure. Les *tert*-butylations n'ont cependant pas été très fructueuses sur ces substrats puisque seuls les composés **IV.17** et **IV.18**, analogues *tert*-butylés du boscalide (**IV.12**) et de l'azoxystrobine (**IV.14**) respectivement, ont été obtenus (Tableau IV-2).

Une dégradation du mélange réactionnel a été observé lors de l'alkylation de l'imatinib (**IV.11**), ceci étant probablement dû à des réactions secondaires d'oxydation (Entrée 1). La *tert*-butylation du boscalide (**IV.12**) a été en revanche très effective et a fourni sélectivement le composé **IV.17** avec un rendement de 70% (Entrée 2). Aucune réaction n'a été observée avec le fluopyram (**IV.13**) pour des raisons probablement stériques, le groupement trifluorométhyle occultant les deux positions libres de la pyridine, rendant difficile l'approche du radical *tert*-butyle (Entrée 3).<sup>132</sup> L'alkylation de l'azoxystrobine **IV.14** a été testée avec et sans acide. Si en présence d'un équivalent de CSA, le composé *tert*-butylé **IV.18** a été isolé avec un rendement médiocre de 12%, aucune réaction n'a été observée sans acide dans le milieu. Cela montre encore une fois l'importance de la protonation des azines lors de leur *tert*-butylation (Entrée 4 et 5). Le bixafen (**IV.15**) se dégrade pendant la réaction et le fluopicolide (**IV.16**) ne réagit pas dans ces conditions, probablement à cause de l'encombrement stérique, à l'image du fluopyram (**IV.13**) (Entée 6 et 7).

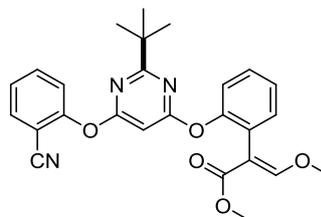
**Tableau IV-2** : Premier essais de *tert*-butylation de composés commerciaux



Entrée	Substrat	DLP	CSA	Produit obtenu (rendement)
1	Imatinib ( <b>IV.11</b> )	3.0 equiv	2 equiv	Dégradation
2	Boscalide ( <b>IV.12</b> )	3.5 equiv	1 equiv	<b>IV.17</b> (70%)
3	Fluopyram ( <b>IV.13</b> )	1.0 equiv	1 equiv	Pas de réaction
4	Azoxystrobine ( <b>IV.14</b> )	3.25 equiv	1 equiv	<b>IV.18</b> (12%)
5	Azoxystrobine ( <b>IV.14</b> )	1.0 equiv	-	Pas de réaction
6	Bixafen ( <b>IV.15</b> )	2.0 equiv	1 equiv	Dégradation
7	Fluopicolide ( <b>IV.16</b> )	1.0 equiv	1 equiv	Pas de réaction



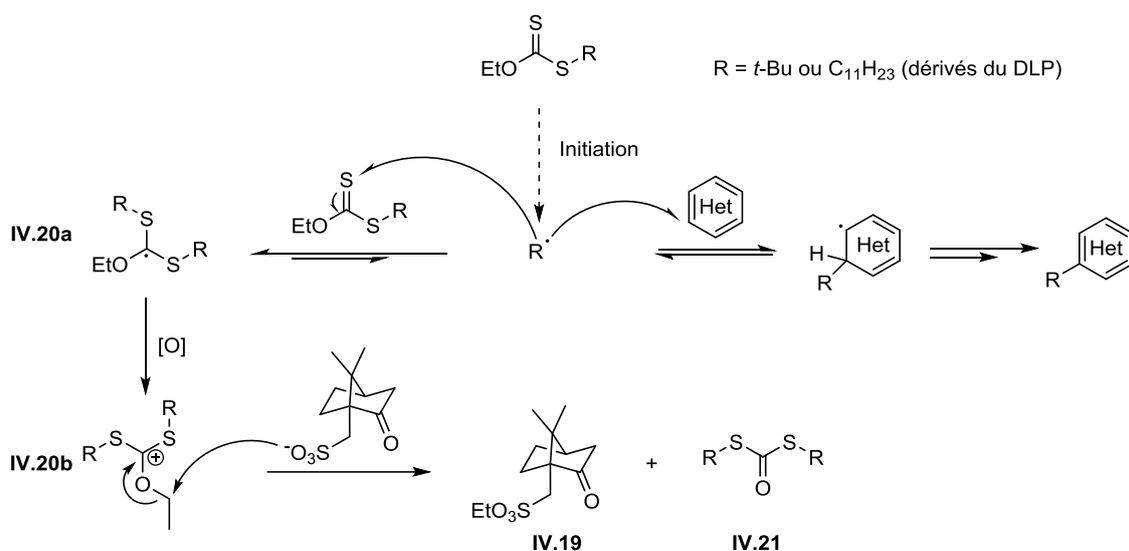
**IV.17** (70%)



**IV.18** (12%)

<sup>132</sup> Nagai, T.; Nishioka, G.; Koyama, M.; Ando, A.; Miki, T.; Kumadaki, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 233–235.

Lors de la réaction avec l'azoxystrobine **IV.14**, un produit secondaire dérivé du CSA a été isolé pendant la purification. Il s'agit du camphorsulfonate d'éthyle **IV.19**, probablement obtenu lors d'une oxydation parasite du radical **IV.20a** (Schéma IV-11). Le radical « dormant » **IV.20a** peut en effet subir une oxydation pour former le carbocation **IV.20b** correspondant. L'anion camphosulfonate peut alors attaquer le groupement éthyle par une substitution nucléophile pour donner le camphorsulfonate d'éthyle **IV.19** et le dithiolcarbonate **IV.21**.



**Schéma IV-11** : Formation du camphorsulfonate d'éthyle : proposition de mécanisme.

La méthode optimisée fournit des résultats plutôt mitigés sur ces quelques premiers exemples. Par comparaison, la *tert*-butylation de la lépidine (**IV.9**) donne généralement le composé alkylé **IV.10** avec des rendements de l'ordre de 80-90% dans la littérature.<sup>133</sup> Notre méthode, donnant un rendement de 45% pour la même réaction, apparaît comme ne pas être aussi efficace. Nous avons donc choisi de modifier encore une fois le mode d'introduction du DLP pour tenter d'améliorer cette réaction.

<sup>133</sup> Se référer aux méthodes décrites au Chapitre III et aux références citées

### IV.3.3. Deuxième optimisation

L'idée principale de cette deuxième optimisation est d'introduire une quantité stœchiométrique de DLP en une fois à 85 °C. Cela pourrait améliorer grandement la réaction en créant une forte concentration de radicaux « réservoirs » et ainsi forcer la formation de radicaux *tert*-butyles et leur addition sur un hétéroaromatique.

Cependant, cette méthode n'est pas sans défauts. Le premier réside dans les potentielles dimérisation ou dismutation du radical d'intérêt (ici *tert*-butyle). Ce dernier ne doit donc pas être trop stabilisé au risque de favoriser ces décompositions par rapport à l'addition sur l'aromatique. Un autre problème possible réside dans la formation de radicaux undécyles, issus de la décomposition thermique du DLP, qui peuvent s'ajouter directement sur les cycles hétéroaromatiques. Normalement le thiocarbonyle de la fonction xanthate est bien plus radicophile qu'un hétéroaromatique, cette réaction devrait donc être négligeable. C'est une propriété intéressante des xanthates : ils protègent en quelque sorte l'hétéroaromatique des attaques de tout autre radical que celui qui est porté initialement par le xanthate.<sup>134</sup> Cependant si beaucoup de radicaux sont produits, il serait possible d'observer cette réaction secondaire.

Pour cette dernière optimisation, nous avons utilisé la lépidine **IV.9** et le boscalide **IV.12** (Tableau IV-3). L'ajout d'1,5 équivalents de DLP dès le début de la réaction au lieu d'une addition par portions a eu un effet très positif sur la réaction, propulsant le rendement de 40% à 96% en réduisant de 7 fois le temps de réaction (Entrée 1 et 2). Nous en avons profité pour effectuer une simplification du montage réactionnel en passant d'une réaction conduite dans un ballon standard avec un réfrigérant, à un tube scellé beaucoup plus avantageux pour des réactions automatisées par exemples. Le changement de contenant n'a eu aucun effet sur la réaction elle-même (Entrée 3).

Ces nouvelles conditions en main, nous les avons appliquées à la synthèse du boscalide *tert*-butylé **IV.17**. L'addition d'1,5 équivalents de DLP en une seule fois a ici conduit à une réaction incomplète, et un deuxième ajout a été nécessaire pour consommer tout le produit de départ **IV.12**, ce qui a augmenté le rendement de la réaction de 7% (Entrée 5). Ajouter d'emblée

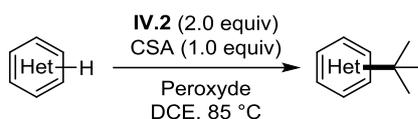
---

<sup>134</sup> On peut théoriquement ajouter plus de DLP que de xanthate, un des co-produits de la réaction étant un xanthate, il continuera sa fonction de « protection », sous condition d'une différence de stabilité notable.

trois équivalents de DLP a permis d'avoir une conversion complète en une heure et d'isoler le produit **IV.17** avec un très bon rendement de 81% (Entrée 6).

Pour finir cette optimisation, nous avons réitéré l'addition du *tert*-butyle sur la lépidine (**IV.9**) en ajoutant au départ trois équivalents de DLP, sans que cela n'ait été délétère pour le rendement. Cela montre encore le caractère protecteur du xanthate envers l'hétéroaromatique (Entrée 7).

**Tableau IV-3** : Deuxième optimisation de la réaction : efficacité et montage réactionnel.



Entrée	Substrat	Montage réactionnel	Conditions	Produit obtenu (rendement)
1	lépidine ( <b>IV.9</b> )	Ballon et condenseur	DLP (20mol%/h), 7 h	<b>IV.10</b> (45%)
2	lépidine ( <b>IV.9</b> )	Ballon et condenseur	DLP (1.5 equiv), 1 h	<b>IV.10</b> (96%)
3	lépidine ( <b>IV.9</b> )	Tube scellé	DLP (1.5 equiv), 1 h	<b>IV.10</b> (95%)
4	boscalide ( <b>IV.12</b> )	Ballon et condenseur	DLP (25 mol%/h), 15 h	<b>IV.17</b> (70%)
5	boscalide ( <b>IV.12</b> )	Tube scellé	DLP (1.5 equiv), 2 h	<b>IV.17</b> (77%)
6	boscalide ( <b>IV.12</b> )	Tube scellé	DLP (3.0 equiv), 1 h	<b>IV.17</b> (81%)
7	lépidine ( <b>IV.9</b> )	Tube scellé	DLP (3.0 equiv), 1 h	<b>IV.10</b> (95%)

Cette optimisation nous a permis non seulement d'améliorer considérablement l'efficacité de cette réaction, mais en plus de réduire le temps de réaction à 1 heure, en utilisant des conditions très simples à mettre en œuvre et très bon marché.

Nous avons donc décidé de poursuivre l'étude de l'étendue de cette réaction en utilisant les conditions optimisées ci-dessus : 3 équivalents de DLP ajoutés en une fois dans un tube scellé en chauffant pendant une heure à 85 °C.

### IV.3.4. Etude de l'addition d'un groupement *tert*-butyle sur des composés hétéroaromatiques par la chimie des xanthates

Dans l'optique de proposer une méthode la plus générale possible, nous avons testé un grand nombre d'hétéroaromatiques classés ici par familles.

#### IV.3.4.1. Fonctionnalisation de pyridines.

Les noyaux pyridines ont été les premiers à être testés (Tableau IV-4). En exploitant la méthode développée précédemment, nous avons réitéré la réaction sur la 4-cyanopyridine (**IV.7**). Le produit mono-adduit **IV.8a** a été isolé avec un moins bon rendement que lors de l'addition par portions du DLP (46% et 60% respectivement) et une sélectivité mono/disubstitution plus faible (**IV.8a/IV.8b** 6:4) a été observée. Une sélectivité en faveur de la disubstitution a été observée pendant la réaction de la pyridine **IV.22**, où le monoadduit **IV.23a** a été isolé avec un rendement plus modeste de 31% et où le composé **IV.23b** a été détecté avec un ratio **IV.23a/IV.23b** de 3:7. Une dégradation<sup>135</sup> a été observée lors de la réaction avec les noyaux **IV.24** et **IV.25**, et cela quelle que soit la quantité de CSA introduite (1 ou 2 équivalents).

La cyanopyridine **IV.26** est elle aussi décomposée pendant le processus réactionnel alors que l'équipe de Molander, en utilisant sa méthodologie des tétrafluoroborates a réussi la *tert*-butylation avec un rendement de 89%.<sup>136</sup> En revanche, la réaction sur le nicotinate d'éthyle (**IV.27**) permet d'accéder au dérivé *tert*-butylé **IV.28** avec un rendement de 41%, estimé par RMN. Le groupement ester bloquant les positions 2 et 4 de la pyridine, la réaction se fait préférentiellement sur la position 6. Cependant, bloquer cette dernière position par un méthyle, un groupement électro-donneur (méthoxy) ou un électro-attracteur (ester), comme dans les pyridines **IV.29**, **IV.30** et **IV.31** respectivement, semble empêcher l'addition d'avoir lieu. La nicotinamide (**IV.32**) quant à elle permet une réaction où la pyridine **IV.33** est isolée avec un rendement de 40%, plus modeste que ceux rapportés dans la littérature.<sup>136</sup> Un très bon rendement de 83% est obtenu lors de la réaction de la nicotine (**IV.34**) avec le xanthate **IV.2**

---

<sup>135</sup> Sous le terme de dégradation se regroupent les réactions secondaires non identifiées sur le noyau aromatique. Cela peut inclure par exemple des additions radicalaires du radical undécyle issu de la décomposition thermique du DLP sur l'hétéroaromatique, observée dans certains cas.

<sup>136</sup> Matsui, J. K.; Primer, D. N.; Molander, G. A. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3512–3522.

pour fournir un seul régioisomère, le dérivé **IV.35**. Cette sélectivité peut être expliquée par les effets stériques induits par le noyau pyrrolidine en position 3, gênant ainsi l'attaque en position 2 ou 5. Le rendement obtenu (83%) est du même ordre que celui obtenu par décarbonylation du pivalaldéhyde (81%),<sup>109a</sup> mais bien meilleur que celui obtenu dans les conditions de Minisci (42%).<sup>137</sup>

Une oxydation du motif carbinol en aldéhyde a été observée sur la pyridine **IV.36** dans les conditions réactionnelles. Une protection par un groupement acétate, par exemple, pourrait apporter une solution à ce problème.

Une grande diversité de produits a été obtenue lors de la réaction sur la 2-benzoylpyridine (**IV.37**). En effet, même s'il n'a pas été isolé, le produit de disubstitution **IV.38a** a été détecté par HPLC-MS. Le produit substitué sur la position 6 **IV.38b** a été isolé avec un rendement inférieur à 21%, sa pureté n'étant pas satisfaisante. L'alkylation non-usuelle de la position 5 a ici été observée pendant la réaction, le composé **IV.38c** ayant été isolé avec un rendement de 12%. Cette formation peut s'expliquer par la stabilisation du radical adduit par le groupement benzoyle, qui semble être relativement forte. La pyridine **IV.38d** résultant de l'alkylation en position 4, a aussi été isolée avec un rendement de 34%. Bien que la réaction soit incomplète cette diversité reflète la compétition entre les effets électroniques de l'azote du noyau pyridine (jusqu'alors considérés comme prédominants) et ceux du groupement benzoyle. La formation des produits **IV.38b** et **IV.38d** est la conséquence des effets de l'azote du noyau pyridine tandis que la formation du produit **IV.38c**, lui, résulte de l'influence plus modeste du groupement benzoyle. La fonctionnalisation sur la position 3 n'a pas été observée, sûrement pour des raisons stériques.

La réaction impliquant la cyanopyridine **IV.39** a montré qu'en bloquant la position 6, l'alkylation donne un seul régioisomère, l'adduit *tert*-butylé en position 4 **IV.40**, avec un rendement de 54%.

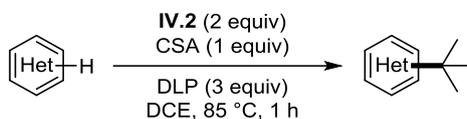
Enfin nous avons terminé notre étude sur les pyridines en testant quelques dérivés 3-trifluorométhylés. Les pyridines **IV.41** et **IV.42** fournissent les composés fonctionnalisés **IV.43** et **IV.44** respectivement mais leur volatilité et leur polarité trop faibles n'ont pas permis

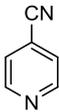
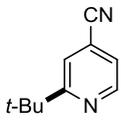
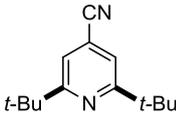
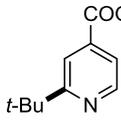
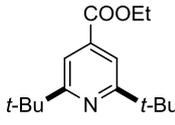
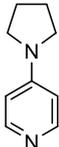
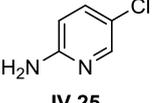
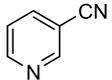
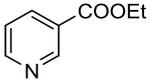
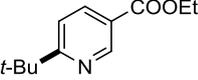
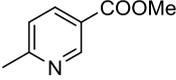
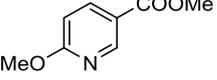
---

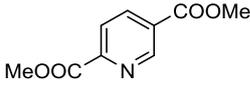
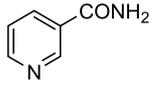
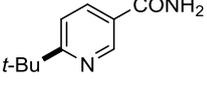
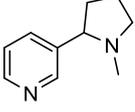
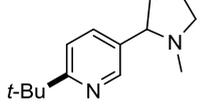
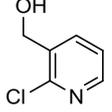
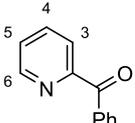
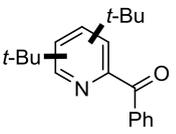
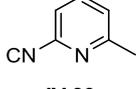
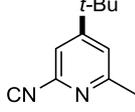
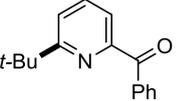
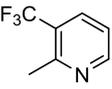
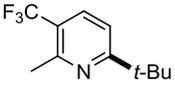
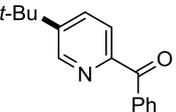
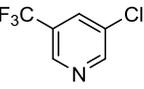
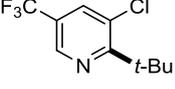
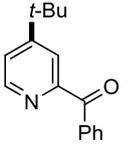
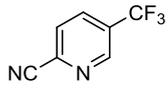
<sup>137</sup> Seeman, J. I.; Clawson, L. E.; Secor, H. V. *Synthesis* **1985**, 1985, 953–955.

de les isoler. D'autre part, bloquer la position 6 comme sur la pyridine **IV.45** rend la réaction impossible, probablement à cause des effets stériques importants.<sup>132</sup>

**Tableau IV-4 :** *tert*-Butylation de noyaux pyridines par la chimie radicalaire des xanthates.



Substrats	Produits (rendements)	Substrats	Produits (rendements)
 <b>IV.7</b>	 <b>IV.8a</b> (46%)  <b>IV.8b</b> <b>IV.8a/IV.8b</b> 6:4 <sup>a</sup>	 <b>IV.22</b>	 <b>IV.23a</b> (31%)  <b>IV.23b</b> <b>IV.23a/IV.23b</b> 3:7 <sup>a</sup>
 <b>IV.24</b>	Dégradation	 <b>IV.25</b>	Dégradation
 <b>IV.26</b>	Dégradation	 <b>IV.27</b>	 <b>IV.28</b> (41% <sup>a</sup> )
 <b>IV.29</b>	Pas de réaction	 <b>IV.30</b>	Pas de réaction

 <p>IV.31</p>	Pas de réaction	 <p>IV.32</p>	 <p>IV.33 (40%)</p>
 <p>IV.34</p>	 <p>IV.35 (83%<sup>b</sup>)</p>	 <p>IV.36</p>	Dégradation
 <p>IV.37</p>	 <p>IV.38a (Détecté)</p>	 <p>IV.39</p>	 <p>IV.40 (54%)</p>
	 <p>IV.38b (&lt;21%<sup>c</sup>, &lt;28%<sup>c,d</sup>)</p>	 <p>IV.41</p>	 <p>IV.43 (80%<sup>a</sup>)</p>
	 <p>IV.38c (12%, 16%<sup>d</sup>)</p>	 <p>IV.42</p>	 <p>IV.44 (69%<sup>a</sup>)</p>
	 <p>IV.38d (34%, 44%<sup>d</sup>)</p>	 <p>IV.45</p>	Pas de réaction

(a) Calculé par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut. Les rendements ont été estimés avec de l'hexaméthylbenzène comme étalon interne. (b) 2 équivalents de CSA ont été utilisés. (c) Inséparable des sous-produits de la réaction. (d) Rendement basé sur la quantité de produit de départ récupéré.

Une tendance semble se dégager de cette première étude. La *tert*-butylation des pyridines est en général sélective de la position 2, grâce aux propriétés intrinsèques de ces noyaux.<sup>30</sup> Cependant, la fonctionnalité de ces hétérocycles a aussi son importance lors de la stabilisation des radicaux adduits et influence donc grandement la régiosélectivité finale. Cette influence est particulièrement forte quand les pyridines en question présentent déjà une fonctionnalité en position 2.

#### IV.3.4.2. Quinoléines et isoquinoléines

Certaines quinoléines sont aussi compatibles avec la réaction de *tert*-butylation (Tableau IV-5). Bien que la réaction procède avec un rendement quasi quantitatif sur la lépidine (**IV.9**), une dégradation a été observée en utilisant la 3-méthylisoquinoléine (**IV.46**), la 1-méthylisoquinoléine (**IV.47**) ou encore l'isoquinoléine nue **IV.48**. La dégradation du mélange réactionnel a aussi été observée lors des réactions sur les isoquinoléines **IV.49** et **IV.50**.

L'alkylation de la cyanoquinoléine **IV.51** a donné un résultat inattendu. Un mélange inséparable du dérivé monoalkylé **IV.52a** et du dialkylé **IV.52b** a été obtenu avec un rendement de 36%. Étrangement, la deuxième alkylation n'a pas eu lieu sur la position 4 mais sur la position 7. Cette observation peut être elle aussi expliquée par des effets stériques, l'attaque sur la position 4 (ou même 5), qui sont activées par les effets combinés du groupement nitrile et de l'azote de la quinoléine, étant relativement défavorisée par les contraintes trans-annulaires des liaisons C-H voisines. La réaction sur la 3-aminoquinoléine **IV.53** en revanche a été un échec dans ces conditions, quelle que soit la quantité de CSA introduite (2 ou 4 équivalents).

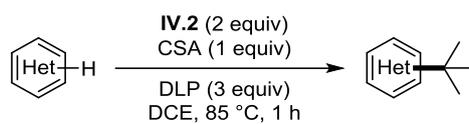
L'isoquinoléine **IV.54** présente elle aussi une réactivité particulière. Au lieu d'une alkylation de la position 3, comme on pouvait s'y attendre, le produit **IV.55** présentant la position 4 fonctionnalisée a été obtenu. Les raisons de cette sélectivité sont encore quelque peu obscures ; cependant nous pouvons émettre l'hypothèse que la protonation de l'azote de l'isoquinoléine est cinétiquement très défavorisée dans ce cas à cause de l'encombrement induit par le groupe ester en position *ortho*. Ainsi, les effets électroniques du groupement ester seraient supérieurs à ceux intrinsèques à l'isoquinoléine, favorisant ainsi l'alkylation de la position 4 par rapport à la position 3 et ce, malgré la contrainte trans-annulaire.<sup>138</sup>

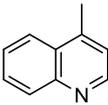
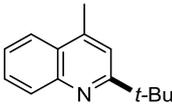
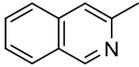
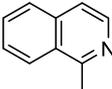
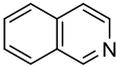
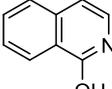
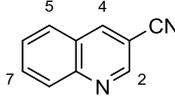
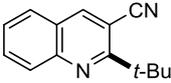
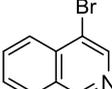
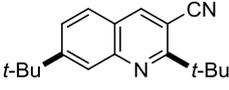
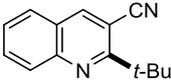
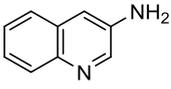
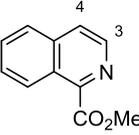
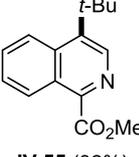
Les deux derniers exemples sont des dérivés un peu plus élaborés. Le Clioquinol **IV.56**, un antifongique, a donné une réaction assez difficile et le produit **IV.57** a été détecté par RMN mais pas isolé à cause de sa trop faible polarité. En revanche, la quinolone **IV.58**, précurseur d'un anti-inflammatoire (la Floctafenine) a donné une réaction, certes incomplète, mais qui a permis d'isoler le composé **IV.59** avec un rendement de 26%.

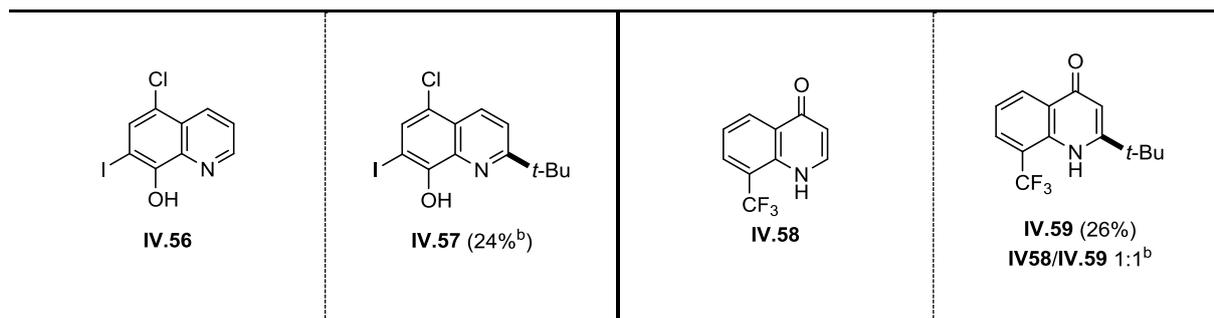
---

<sup>138</sup> Pour d'autres exemples sur les effets électroniques des substituants d'un hétéroaryle sur la réaction d'addition radicalaire, se référer à : O'Hara, F.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12122–12134.

Tableau IV-5 : *tert*-Butylation de noyaux quinoléines et isoquinoléines par la chimie radicalaire des xanthates.



Substrats	Produits (rendements)	Substrats	Produits (rendements)
 IV.9	 IV.10 (95%)	 IV.46	Dégradation
 IV.47	Dégradation	 IV.48	Dégradation
 IV.49	Dégradation	 IV.51	 IV.52a
 IV.50	Dégradation	 IV.52b	 IV.52a/IV.52b 8:2, (36% <sup>a</sup> )
 IV.53	Dégradation	 IV.54	 IV.55 (32%)



(a) Rendement sur le mélange des deux produits déterminés par RMN <sup>1</sup>H. (b) Calculé par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut. Les rendements ont été estimés avec de l'héxaméthylbenzène comme étalon interne.

L'alkylation des quinoléines se fait majoritairement sur la position 2. A l'instar de pyridines, la décoration du substrat influence grandement la réactivité et la régiosélectivité de cette transformation. Les isoquinoléines, en revanche, semblent avoir une réactivité plus faible vis-à-vis de cette chimie, au regard des quelques exemples présentés.

#### IV.3.4.3. Pyridimines, Pyridazines et Pyrazines

Quelques diazines ont alors été testées pour étendre l'étude de cette réaction de *tert*-butylation (Tableau IV-6). La réaction sur la 2-cyanopyrimidine (**IV.60**) permet d'obtenir un mélange de deux régioisomères : les produits **IV.61a** (29%) et **IV.61b** (30%) où l'alkylation s'est faite sur les positions 4 et 5 respectivement. Les pyrimidines, par leur nature, favorisent les réactions sur leur position 4 et un groupement  $\pi$ -accepteur en position 2 privilégiera une attaque sur la position 5. Ici les effets du groupement cyano ne sont donc pas à négliger, puisque un mélange 1:1 des deux régioisomères a été obtenu. En revanche, un groupement amino en position 2, comme dans la pyrimidine **IV.62**, semble avoir un effet plus modeste sur la régiosélectivité de la réaction, un seul isomère, le composé **IV.63**, ayant été obtenu avec un rendement de 79%. La fonctionnalisation de la position 2 est aussi possible, comme dans le cas de la pyridimide **IV.64** où le dérivé *tert*-butylé **IV.65** a été obtenu avec un rendement plus modeste de 24%.

Dans la série des pyridazines, le composé méthylé en position 2 **IV.66** a été engagé dans la réaction et fournit le dérivé **IV.67**, avec un rendement relativement faible, et une régiosélectivité surprenante. Par analogie avec les résultats précédents, nous serions tentés de prédire que l'alkylation se fera sur la position 6. Cependant, à l'inverse des autres diazines (pyrimidine et pyrazine), dans le cas des pyridazines, les deux formes limites **IV.68a** et **IV.68b** ne sont pas équivalentes et les calculs ont montrés que la liaison entre les deux atomes d'azotes

vicinaux avait majoritairement un caractère de liaison simple (Schéma IV-12). Autrement dit, la forme **IV.68a** est prédominante et par ce fait, l'aromaticité de cet hétérocycle est moindre par rapport aux autres cités précédemment.<sup>139</sup> Par conséquent la liaison C4-C5 a un caractère plus prononcé de double liaison et permettrait donc de favoriser l'addition radicalaire sur ces deux positions par rapports aux positions C6 et C3, qui ont plus un caractère d'imine.

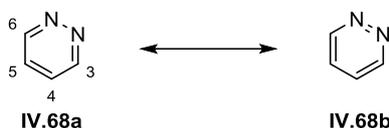


Schéma IV-12 : Forme de résonance d'un noyau pyridazine.

Pour en revenir à l'exemple **IV.67**, l'addition préférentielle sur la position 5 peut s'expliquer à son tour par des effets stériques engendrés par le groupement méthyle.

Plus intéressant encore, un atome de chlore en position 6 comme dans le substrat **IV.69** ne modifie pas la régiosélectivité de la réaction malgré l'augmentation de la gêne stérique,<sup>140</sup> mais permet de multiplier presque par 2 le rendement de la transformation : la pyridazine **IV.70** est obtenue régiosélectivement avec un rendement de 48%. Cette observation peut être attribuée au caractère plus stabilisé d'un radical au pied d'un atome de chlore que d'un atome d'hydrogène. En utilisant la chimie de Minisci, les mêmes observations ont été formulées, bien que les réactions aient été moins sélectives.<sup>141</sup>

Remplacer le groupement méthyle par un groupement amino (composé **IV.71**) permet d'obtenir la sélectivité opposée, le radical étant plus stabilisé grâce aux effets donneurs plus importants de l'atome d'azote que ceux du chlore. L'aminopyridazine **IV.72** a donc été obtenue, avec un rendement plus modeste de 24%.

Etonnamment, une dégradation a été observée avec la pyridazine dichlorée **IV.73**, alors qu'elle est possible en utilisant les conditions de Minisci.<sup>142</sup> De même, l'aminopyridazine **IV.74**

<sup>139</sup> (a) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2011**. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. *The Chemistry of Heterocycles*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **1995**. (c) Elderfield, R. C. *Heterocyclic Compounds*; Wiley, **1957**.

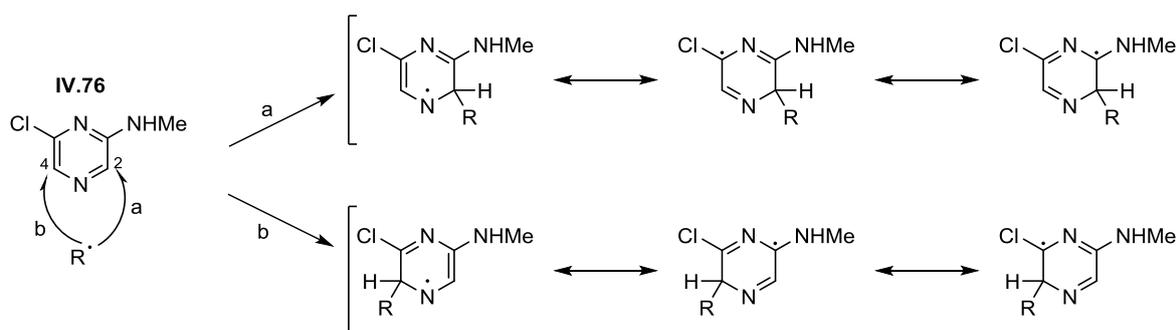
<sup>140</sup> Le rayon de Van der Waals d'un atome de chlore et d'un groupement méthyle sont du même ordre comme indiqué dans : Pauling, L. *The nature of the Chemical Bond*; Cornell University Press: New-York, **1960**.

<sup>141</sup> Samaritoni, J. G.; Babbitt, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 583–587.

<sup>142</sup> Carling, R. W.; Madin, A.; Guiblin, A.; Russell, M. G. N.; Moore, K. W.; Mitchinson, A.; Sohal, B.; Pike, A.; Cook, S. M.; Ragan, I. C.; McKernan, R. M.; Quirk, K.; Ferris, P.; Marshall, G.; Thompson, S. A.; Wafford, K. A.; Dawson, G. R.; Attack, J. R.; Harrison, T.; Castro, J. L.; Street, L. J. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7089–7092.

a été dégradée pendant la réaction. Une décomposition a été aussi notée lors de la réaction impliquant la pyridazine **IV.75** probablement due à une gêne stérique, la réaction ayant été possible avec un radical moins encombré qu'est l'isopropyle.<sup>138</sup>

Les pyrazines quant à elles ont déjà été exploitées au laboratoire. Une expérience préliminaire à ce travail avait été effectuée sur la pyrazine **IV.76** et le dérivé *tert*-butylé **IV.77** avait été isolé avec un rendement de 36%.<sup>143</sup> En utilisant les conditions optimisées, ce même produit a été obtenu avec un rendement légèrement meilleur de 52%. La régiosélectivité de cette addition résulte, comme dans les cas précédents, de la meilleure stabilisation du radical adduit par le groupement amino que par l'atome de chlore. Or dans ce cas, l'addition sur la position 3 (voie a) donne *a priori* la même stabilisation que l'addition sur la position 5 (voie b) (Schéma IV-13). D'autres facteurs plus complexes pourraient alors influencer la régiosélectivité de cette réaction.



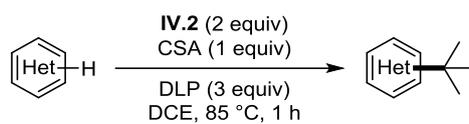
**Schéma IV-13** : Délocalisation du radical résultant de l'addition sur la pyrazine **IV.76**.

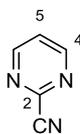
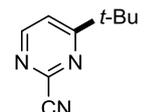
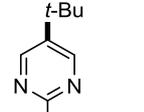
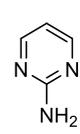
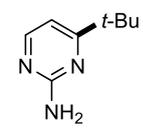
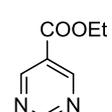
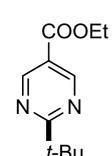
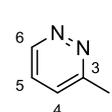
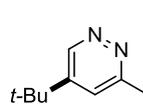
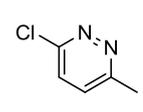
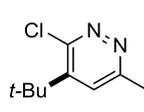
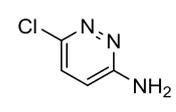
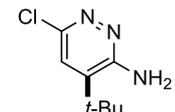
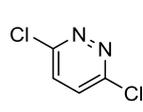
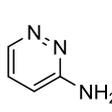
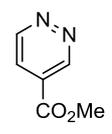
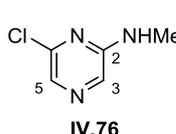
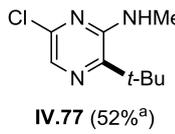
Le cas de la 2-méthoxypyrazine (**IV.78**) est tout aussi intéressant. La réaction sur ce substrat fournit exclusivement le dérivé **IV.79** avec un très bon rendement de 84%. Aucune réaction n'a cependant été observée avec les dérivés **IV.80** et **IV.81**. Enfin, si la pyrazine porte un groupement électro-attacteur, l'alkylation se fait exclusivement sur la position 5 comme en témoigne la conversion partielle de la pyrazinamide (**IV.82**, un anti tuberculeux) en adduit *tert*-butylé **IV.83** avec un rendement cependant assez faible. Cette observation est en accord avec celles de la littérature, l'attaque préférentielle étant probablement due à des effets stériques.<sup>99f</sup>

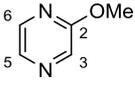
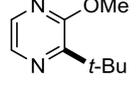
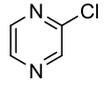
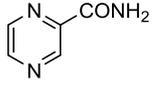
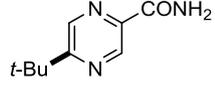
138

<sup>143</sup> Huang, Q. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique, 2017.

Tableau IV-6 : *tert*-Butylation de noyaux pyrimidines, pyridazines et pyrazines par la chimie radicalaire des xanthates.



Substrats	Produits (rendements)	Substrats	Produits (rendements)
 <p><b>IV.60</b></p>	 <p><b>IV.61a</b> (29%)</p>  <p><b>IV.61b</b> (30%)</p>	 <p><b>IV.62</b></p>	 <p><b>IV.63</b> (79%)</p>
 <p><b>IV.64</b></p>	 <p><b>IV.65</b> (24%)</p>	 <p><b>IV.66</b></p>	 <p><b>IV.67</b> (27%)</p>
 <p><b>IV.69</b></p>	 <p><b>IV.70</b> (48%)</p>	 <p><b>IV.71</b></p>	 <p><b>IV.72</b> (24%)</p>
 <p><b>IV.73</b></p>	Dégradation	 <p><b>IV.74</b></p>	Dégradation
 <p><b>IV.75</b></p>	Dégradation	 <p><b>IV.76</b></p>	 <p><b>IV.77</b> (52%<sup>a</sup>) <b>IV.76/IV.77</b> 1:9</p>

 <b>IV.78</b>	 <b>IV.79</b> (84% <sup>a</sup> )	 <b>IV.80</b>	Pas de réaction <sup>a</sup>
 <b>IV.81</b>	Pas de réaction <sup>a</sup>	 <b>IV.82</b>	 <b>IV.83</b> (16% <sup>a</sup> ) <b>IV.82/IV.83</b> 8:2

(a) Réaction sans CSA

Les diazines présentées ont une réactivité très particulière, toujours dépendante de leur fonctionnalité. Les pyrimidines donnent une variété de produits d'alkylation (sur les positions 2, 4 et 5), parfois de manière sélective. Les pyridazines quant à elles ne sont pas réactives sur la position 3 et 6 mais sur les positions 4 et 5. Enfin, comme il a été reporté très récemment,<sup>143</sup> les alkylations des pyrazines sont sélectives de la position 3 ou 5 en fonction de la nature des groupements fonctionnels du substrat.

#### IV.3.4.4. Pyrroles, pyrazoles, imidazoles, triazole, furanes et indoles

La *tert*-butylation radicalaire semble en revanche beaucoup moins efficace sur les composés azoles, probablement à cause d'une non-concordance de polarité entre le radical *tert*-butyle (à caractère nucléophile) et les azoles (relativement riches en électrons) (Tableau IV-7).

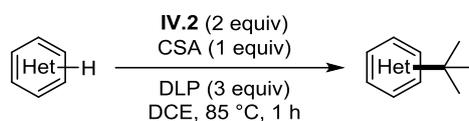
Une dégradation a été observée sur le pyrrole **IV.84** ; en revanche, une faible conversion a été détectée pendant la réaction avec le pyrrole **IV.85** et le produit *tert*-butylé **IV.86** a pu être isolé avec un rendement faible de 13%, certes, mais relativement bon au vu de quantité de pyrrole **IV.85** qui n'a pas réagi. Le dérivé de furane **IV.87** s'est dégradé pendant la réaction, ainsi que les nitroimidazoles **IV.88** et **IV.89**, probablement à cause de réactions radicalaires parasites. L'imidazole **IV.90** a été converti en son dérivé *tert*-butylé **IV.91** avec un rendement modeste de 27%. Cependant les analyses effectuées sur cet échantillon n'ont pas permis de formellement confirmer la position fonctionnalisée. Nous avons proposé une attaque sur la position 2 en nous basant sur la différence de déplacement chimique en RMN <sup>1</sup>H du groupement méthyle. En effet, une attaque sur la position 4 aurait été gênée par le groupement ester, le déplacement chimique du méthyle aurait alors une grande différence avec celui de l'imidazole

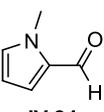
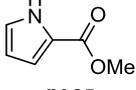
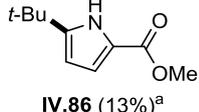
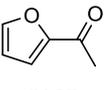
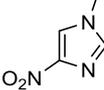
de départ. Dans notre cas, les deux déplacements sont proches ( $\Delta\delta = 0.02$  ppm), nous en avons conclu que la substitution se faisait sur la position 2.

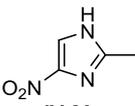
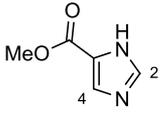
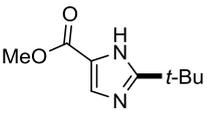
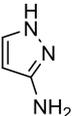
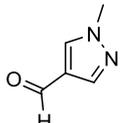
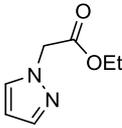
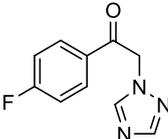
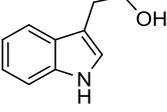
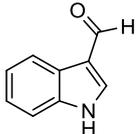
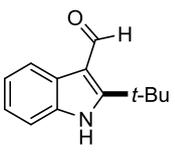
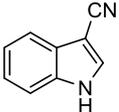
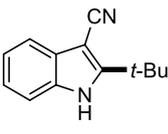
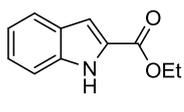
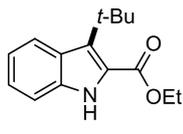
Les pyrazoles **IV.92**, **IV.93** et **IV.94** ne semblent pas être de bons substrats pour cette réaction, ainsi que le triazole **IV.95**, peu importe la quantité de CSA utilisée (0 ou 1 équivalents).

Finalement, seuls les indoles possédant des groupements  $\pi$ -accepteurs ont été alkylés avec succès. Les indoles **IV.96**, et **IV.97**, portant respectivement un groupement aldehyde et nitrile sur la position 3 ont été convertis avec des rendements relativement bons en leur dérivés 2-*tert*-butylés **IV.98** et **IV.99**. En bloquant cette position 2, comme sur l'indole **IV.100**, l'alkylation est moins efficace et procède sur la position 3, comme observé sur l'hétérocycle *tert*-butylé **IV.101**. Cette différence d'efficacité peut être expliquée par la non-concordance des polarités entre le *tert*-butyle, plutôt riche en électrons et la position 2 qui est plus électrophile que la position 3 adjacente.

Tableau IV-7 : *tert*-Butylation de noyaux azoles par la chimie radicalaire des xanthates.



Substrats	Produits (rendements)	Substrats	Produits (rendements)
 <b>IV.84</b>	Dégradation <sup>a</sup>	 <b>IV.85</b>	 <b>IV.86</b> (13%) <sup>a</sup> <b>IV.85/IV.86</b> 8:2
 <b>IV.87</b>	Dégradation <sup>a</sup>	 <b>IV.88</b>	Dégradation

 <b>IV.89</b>	Dégradation	 <b>IV.90</b>	 <b>IV.91 (27%)<sup>b</sup></b>
 <b>IV.92</b>	Dégradation	 <b>IV.93</b>	Pas de réaction
 <b>IV.94</b>	Pas de réaction	 <b>IV.95</b>	Pas de réaction
 <b>IV.96</b>	Pas de réaction <sup>a</sup>	 <b>IV.96</b>	 <b>IV.98 (43%)<sup>a</sup></b> <b>IV.96/IV.98 3:7</b>
 <b>IV.97</b>	 <b>IV.99 (63%)<sup>a</sup></b> <b>IV.97/IV.99 3:7</b>	 <b>IV.100</b>	 <b>IV.101 (26%)<sup>a</sup></b> <b>IV.100/IV.101 7:3</b>

(a) Réaction sans CSA. (b) Structure non caractérisée

Les azoles, de par leur caractère plus nucléophile comparé aux azines, ont en général moins bien réagi dans ces conditions. Seuls les noyaux portant des groupements électroattracteurs ont permis une réaction, mais, sauf dans le cas des indoles **IV.96** et **IV.97**, la transformation reste relativement inefficace.

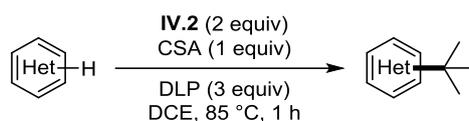
## IV.3.4.5. Noyaux hétéroaromatiques divers.

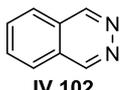
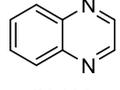
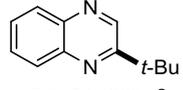
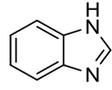
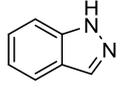
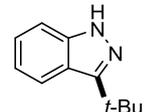
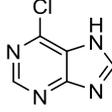
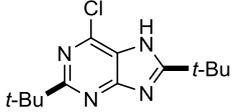
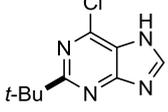
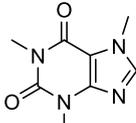
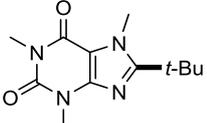
D'autres hétéroaryles ont été également testés (Tableau IV-8). La phtalazine (**IV.102**) a été dégradée pendant la réaction alors que son isomère, la quinoxaline (**IV.103**), a été quant à elle convertie en 2-*tert*-butylquinoxaline (**IV.104**) avec un rendement de 60%, un peu plus faible que par la méthode des trifluoroborates de Molander *et al* (70%).<sup>136</sup> La dégradation de la phtalazine peut être expliquée par le raisonnement fait avec les pyridazines (paragraphe 0). Les deux positions adjacentes aux atomes d'azote n'étant pas les plus réactives, la dégradation du substrat est observée. Etrangement, une dégradation est observée lors de la réaction du benzimidazole (**IV.105**), dégradé aussi par la méthode des trifluoroborates.<sup>136</sup> L'indazole (**IV.106**) a été alkylé avec succès pour fournir le composé **IV.107**, qui n'a cependant pas pu être obtenu avec une pureté satisfaisante. L'addition sur la chloropurine (**IV.108**) a permis d'obtenir deux produits, le dérivé disubstitué **IV.109a**, qui n'a pas été isolé à cause de sa trop faible polarité, et le monosubstitué **IV.109b**, isolé avec un rendement de 24%. Il est intéressant de noter la préférence pour une attaque sur la partie pyrimidine plutôt que sur la partie imidazole de la chloropurine par le radical *tert*-butyle, sans doute à cause des effets polaires.

Enfin l'addition du *tert*-butyle sur la caféine **IV.110** donna le composé fonctionnalisé **IV.111** avec un bon rendement de 70%. Si aucun acide n'est introduit dans la réaction, un mélange **IV.110/IV.111** 1:1 est obtenu, probablement à cause d'une moins bonne activation de l'hétéroaromatique.

Cette réaction a été effectuée à l'échelle du gramme, sans optimisation au préalable et la caféine *tert*-butylée **IV.111** a été isolée après cristallisation du milieu réactionnel avec un rendement de 60%, donnant à cette méthode une plus grande valeur préparative comparée aux autres méthodes énoncées plus tôt.<sup>129</sup>

**Tableau IV-8 :** *tert*-Butylation de noyaux hétéroaromatiques divers par la chimie radicalaire des xanthates.



Substrats	Produits (rendements)	Substrats	Produits (rendements)
 <b>IV.102</b>	Dégradation	 <b>IV.103</b>	 <b>IV.104</b> (60%) <sup>a</sup>
 <b>IV.105</b>	Dégradation	 <b>IV.106</b>	 <b>IV.107</b> (38%) <sup>b</sup>
 <b>IV.108</b>	 <b>IV.109a</b> (25%) <sup>b</sup>   <b>IV.109b</b> (24%)	 <b>IV.110</b>	 <b>IV.111</b> (71%, 60%) <sup>c</sup>

(a) Réaction sans CSA. (b) Calculé par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut. Les rendements ont été estimés avec de l'héxaméthylbenzène comme étalon interne. (c) Echelle = 1 g

Ces quelques exemples ont montré la compatibilité de cette chimie des xanthates avec des noyaux hétéroaromatiques variés.

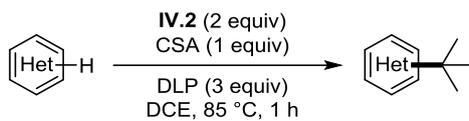
#### IV.3.4.6. Composés élaborés

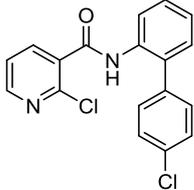
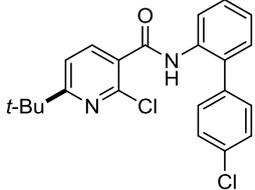
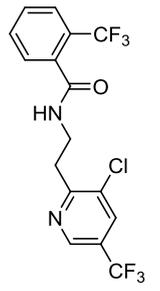
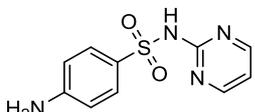
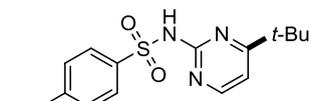
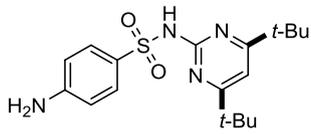
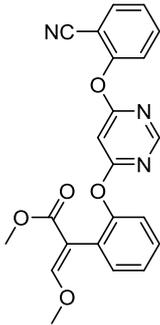
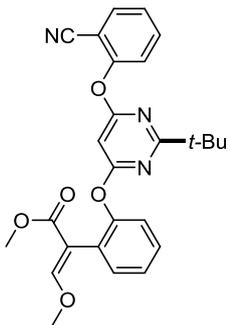
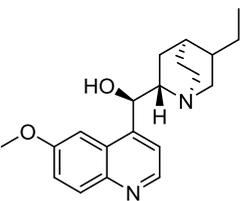
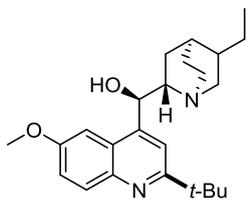
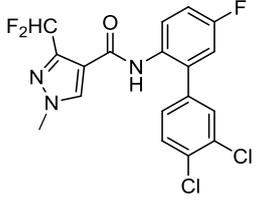
Après cet aperçu de la relative généralité de cette réaction de *tert*-butylation, nous allons nous focaliser sur la modification de composés élaborés (Tableau IV-9).

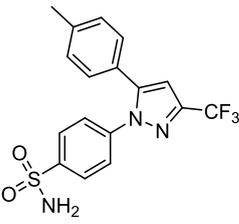
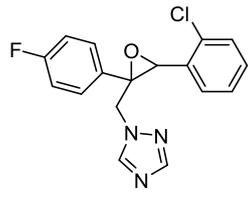
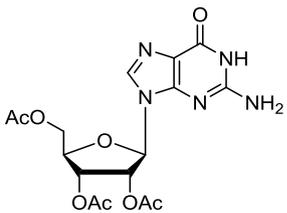
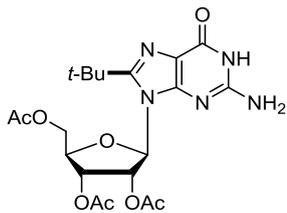
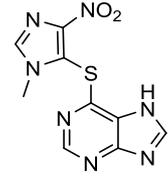
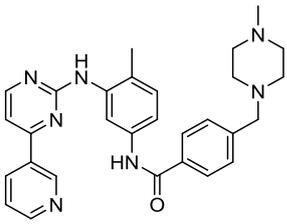
Dans la famille des pyridines, le boscalide **IV.12** est converti sélectivement en son dérivé *tert*-butylé **IV.17** avec 81% de rendement alors que le fluopyram **IV.13** ne permet toujours pas de réaction, même dans ces conditions optimisées. La réaction sur la sulfadiazine **IV.112** donne deux composés, **IV.113a** et **IV.113b**, respectivement les produits mono- et disubstitué. Une nette augmentation du rendement par rapport aux premières conditions utilisées a été observée lors de la réaction avec l'azoxystrobine **IV.14**, où le composé **IV.18** a été obtenu avec un bon rendement de 64% comparé à 12%. La dihydroquinine **IV.114** a réagi et l'adduit **IV.115** a été obtenu avec un excellent rendement de 84%, sans aucune protection de l'alcool et sans racémisation du composé bien que l'hydrogène au pied de l'alcool benzylique pourrait être facilement arraché en conditions radicalaires. Les composés pyrazoles **IV.15** et **IV.116** n'ont pas été alkylés dans ces conditions. Il en est de même pour l'epoxiconazole (**IV.117**). La guanosine peracétylée **IV.118** a réagi relativement bien et a fourni l'adduit **IV.119**, sans que les centres stéréogènes ou le centre anomérique ne soient modifiés. La tentative de *tert*-butylation de l'azathioprine (**IV.120**) ne n'a provoqué que la dégradation du substrat.

Enfin, l'imatinib (**IV.11**) a été converti en un mélange complexe du fait de ses nombreux centres réactionnels. Du produit de départ a été récupéré (11%) et les produits d'alkylation n'étaient pas séparables lors de la purification. Une analyse HPLC-MS a indiqué que la fraction récupérée (57 mg sur 147 mg engagés) contenait environ 90% de différents régioisomères monoalkylés et 10% de produits dialkylés. Malgré la difficulté pour récupérer les produits de la réaction, cette méthode a l'air très prometteuse pour fonctionnaliser ce produit, présentant pourtant un bon nombre de centres relativement fragiles.

**Tableau IV-9 :** *tert*-Butylation de composés élaborés par la chimie radicalaire des xanthates.



Substrats	Produits (rendements)	Substrats	Produits (rendements)
 <p style="text-align: center;">boscalide (IV.12)</p>	 <p style="text-align: center;">IV.17 (81%)</p>	 <p style="text-align: center;">fluopyram (IV.13)</p>	Pas de réaction
 <p style="text-align: center;">sulfadiazine (IV.112)</p>	 <p style="text-align: center;">IV.113a (26%)<sup>a</sup></p>  <p style="text-align: center;">IV.113b (23%)<sup>a</sup></p>	 <p style="text-align: center;">azoxystrobine (IV.14)</p>	 <p style="text-align: center;">IV.18 (64%)</p>
 <p style="text-align: center;">dihydroquinine (IV.114)</p>	 <p style="text-align: center;">IV.115 (86%)<sup>a</sup></p>	 <p style="text-align: center;">bixafen (IV.15)</p>	Pas de réaction

 <p>celecoxib (IV.116)</p>	<p>Dégradation</p>	 <p>epoxyconazole (IV.117)</p>	<p>Pas de réaction</p>
 <p>guanosine (IV.118)</p>	 <p>IV.119 (43%)</p>	 <p>azathioprine (IV.120)</p>	<p>Dégradation<sup>a</sup></p>
 <p>imatinib (IV.11)</p>	<p>Plusieurs isomères<sup>b</sup></p>		

(a) 2 équivalents de CSA ont été utilisés. (b) 3 équivalents de CSA ont été utilisés.

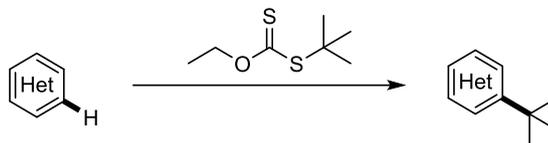
Cette méthode est très efficace pour permettre la *tert*-butylation de principes actifs pharmaceutiques et phytosanitaires, en plus de la simplicité de sa mise en œuvre et du très faible coût des réactifs.

\*\*\*

Nous avons développé ici une méthode pratique et relativement générale pour introduire un groupement *tert*-butyle sur des cycles hétéroaromatiques, venant apporter un outil complémentaire à ceux de la littérature pour la fonctionnalisation de composés élaborés.

Cette technique nous a permis d'alkyler avec succès une quarantaine de substrats avec des rendements allant de 12 à 95%. En plus de sa capacité à être effectuée à petite échelle

(1 mmol), cette réaction a prouvé sa dimension préparative avec un exemple de *tert*-butylation sur l'échelle du gramme. La simplicité expérimentale et le faible coût des produits de départ fait de cette méthode un atout pour la recherche de candidats bioactifs, manuellement, ou par synthèse automatisée (Schéma IV-14).



**Schéma IV-14** : *tert*-Butylation radicalaire par la chimie des xanthates.

Pour compléter cette étude nous allons à présent nous focaliser sur l'introduction d'autres centres quaternaires sur un noyau hétéroaromatique, et ainsi étendre la diversification possible par cette chimie radicalaire des xanthates. Cette dernière étude servant de preuve de concept, les chapitres suivants seront basés sur les résultats obtenus ici.



**Chapitre V.**  
**Extension de la Réaction de**  
***tert*-Butylation à d'Autres Xanthates**  
**Tertiaires**



## V.1. Introduction de Groupements Polaires Tertiaires

### V.1.1. Modifier la polarité d'un substrat par l'introduction de groupements tertiaires

Comme nous l'avons discuté plus tôt, ajouter un *tert*-butyle a des effets non négligeables sur le LogP et la solubilité d'un substrat donné. Dans un souci de montrer que cette même chimie des xanthates peut introduire à la fois des composés apolaires et polaires, nous avons décidé d'étudier l'incorporation d'un motif 1,3-diol sur des hétéroaromatiques.

Pour cela, nous nous sommes inspirés du travail de l'équipe d'Alexanian, qui a publié en 2017 une méthode basée sur les xanthates pour introduire des centres quaternaires sur des oléfines non activées.<sup>121</sup> Parmi les précurseurs décrits, un en particulier a retenu notre attention, l'acyle xanthate **V.1**. Ce dérivé de xanthate, tertiaire, permettrait d'introduire très facilement et à moindre coût un motif 1,3-diol sur un cycle hétéroaromatique. L'acyle xanthate **V.1** portant lui aussi un alkyle tertiaire, la méthode développée dans le chapitre précédent pour les *tert*-butylations devrait être aussi applicable à ce xanthate. Nous avons décidé d'utiliser le xanthate correspondant **V.2** dans un souci de praticité, les xanthates étant en général moins sensibles à l'hydrolyse et à la lumière que les *S*-acyles xanthates correspondants (Schéma V-1).



**Schéma V-1** : Acyle xanthate **V.1** et xanthate **V.2**, permettant d'introduire un groupement 1,3-diol tertiaire.

D'un point de vue chimie médicinale et agrochimie, outre une augmentation du poids moléculaire de 88 g/mol, l'introduction du groupement diol correspondant au xanthate **V.2** sur la position 2 d'une pyridine n'aurait aucun effet sur le LogP ( $\Delta\text{LogP} = 0$ ) mais permettrait d'augmenter de 40 Å<sup>2</sup> la tPSA du substrat ainsi que la solubilité ( $\Delta\text{LogS} = +0.7$ ) par rapport à la pyridine nue.<sup>117</sup>

En revanche peu d'exemples existent dans la littérature concernant l'introduction d'un tel groupement sur un hétéroaromatique. En général, l'introduction de ce motif se fait par l'intermédiaire de la réduction d'un malonate après son incorporation sur le noyau

hétéroaromatique avec plus ou moins d'étapes. Une des méthodes les plus efficaces est celle utilisée par le groupe de Snyder (Schéma V-2).<sup>144</sup> Par catalyse photoredox, le radical issu du malonate **V.3** va s'ajouter sur l'indole **V.4**. Après réduction des esters, le diol **V.5** est obtenu.

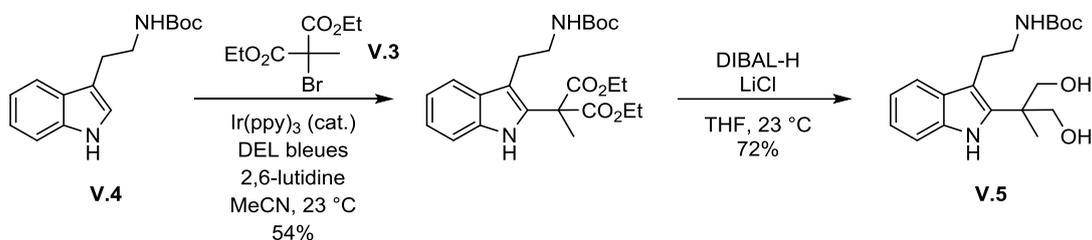


Schéma V-2 : Incorporation du motif diol tertiaire sur un indole.

Bien que peu de méthodes permettent l'introduction directe de ce motif diol sur des cycles hétéroaromatiques, ce groupement reste tout de même assez représenté dans les brevets protégeant les composés bioactifs.<sup>145</sup> Un accès privilégié à ce motif est donc nécessaire pour pouvoir faciliter l'exploration des propriétés biologiques de molécules cibles.

### V.1.2. Evaluation de l'efficacité de l'addition du motif 1,3-diol tertiaire

Le groupe d'Alexanian a décrit l'addition de l'acyle xanthate **V.1** sur l'acétate d'allyle (Schéma V-3).<sup>121</sup> Ici, la décarbonylation se fait *in situ* après l'initiation, et est assez rapide à cette température pour se faire avant l'étape d'addition sur l'oléfine. Le produit d'addition **V.6** est isolé avec un bon rendement de 68%, du même ordre de grandeur que celui obtenu lors de l'addition du *tert*-butyle sur cette même oléfine.

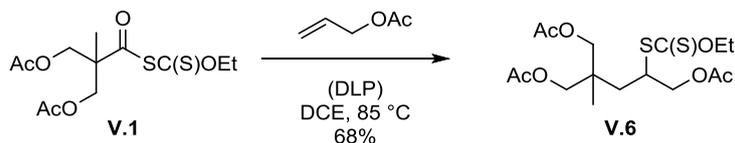


Schéma V-3 : Addition de l'acyle xanthate **V.1** sur l'acétate d'allyle.

<sup>144</sup> Gan, P.; Pitzen, J.; Qu, P.; Snyder, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 919–925.

<sup>145</sup> Pour une sélection de brevets non exhaustive, se référer à (a) US20090281142 (b) US20100063104 (c) EP2498608 (d) WO2009042435

### V.1.2.1. Synthèse du xanthate **V.2** et son addition sur des hétéroaryles

La préparation du xanthate **V.2** a été effectuée par décarbonylation de l'acyle xanthate **V.1**, lui-même obtenu par la méthode proposée par Alexanian *et al.*,<sup>121</sup> se basant sur la synthèse du xanthate de *tert*-butyle proposée par Barton,<sup>119</sup> en partant de l'acide **V.7** bon marché (Schéma V-4). Le xanthate **V.2** a été obtenu après décarbonylation par irradiation avec une lampe de tungstène (300 W) avec un très bon rendement de 96%, sur une échelle de 8 g.

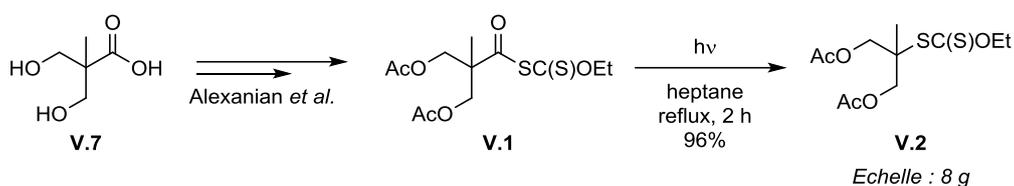
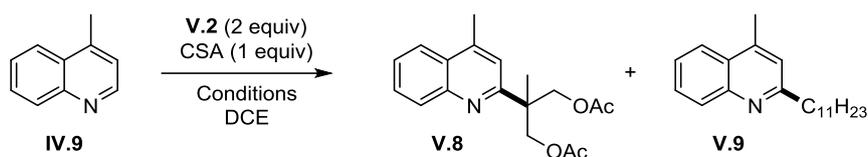


Schéma V-4 : Préparation du xanthate **V.2**.

Nous avons testé par la suite la réactivité de ce xanthate **V.2** lors de son addition sur la lépidine (**IV.9**). De façon surprenante, et à l'inverse de la réaction avec le *tert*-butyle, la réaction a été incomplète. Le produit désiré **V.8** a été détecté mais il en est de même pour l'adduit **V.9**, résultant de l'addition parasite du radical  $C_{11}H_{23}^{\bullet}$  provenant de la décomposition thermique du DLP (Tableau V-1).

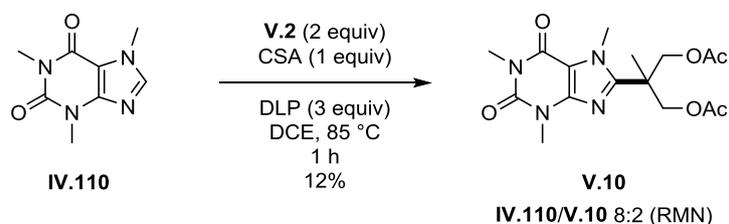
Trois conditions ont été testées, la première étant celle développée pendant l'étude du *tert*-butyle. Cette réaction a donné un mélange, analysé par HPLC-MS, de **IV.9/V.8/V.9** 28:36:36 (Entrée 1). Dans un souci d'amélioration, nous avons testé deux autres conditions. En baissant la température à 65 °C pour générer un flux de radicaux moins important, aucune amélioration franche n'a été observée. Après la purification de ce mélange réactionnel, la lépidine fonctionnalisée **V.8** a été isolée avec une pureté non satisfaisante, donnant lieu à un rendement inférieur à 36% (Entrée 2). Enfin, en introduisant le DLP par portions, toujours dans l'optique de réguler la quantité de radicaux créés, pratiquement aucune différence n'a été observée avec l'expérience précédente (Entrée 3).

**Tableau V-1** : Réaction du xanthate **V.2** sur la lépidine (**IV.9**).

Entrée	Conditions	Ratios <b>IV.9/V.8/V.9</b> (HPLC-MS, 210 nm)	Rendement <b>V.8</b>
1	DLP (3 equiv), 85 °C, 1 h	28:36:36	-
2	DLP (3 equiv), 65 °C, 18 h	19:44:37	< 36%
3	DLP (25 mol%/h), 85 °C, 8 h	19:47:34	-

La présence du produit secondaire **V.9** et la conversion incomplète nous donnent quelques indices quant à la réactivité de ce xanthate. Dans ce cas, la formation de **V.9** est en compétition avec la formation de **V.8**. Autrement dit, si l'addition du radical issu du xanthate n'est pas efficace, une quantité non négligeable de **V.9** sera obtenue. Nous avons donc décidé de changer de substrat afin de voir si cette tendance est générale (Schéma V-5).

Malgré une faible conversion, la fonctionnalisation de la caféine (**IV.110**) a fourni le dérivé **V.10** avec un rendement de 12%. Le ratio **IV.110/V.10** montre cependant qu'il y a peu de dégradation du substrat.

**Schéma V-5** : Tentatives d'addition du xanthate **V.2** sur la caféine (**IV.110**).

Après l'étude de ces quelques exemples nous avons formulé deux hypothèses qui expliqueraient la mauvaise addition de ce xanthate sur des composés hétéroaromatiques.

Premièrement, bien que d'un point de vue thermodynamique, le radical issu du xanthate **V.2** ait peu ou prou la même stabilité que le radical *tert*-butyle, il n'en est pas de même concernant les effets polaires. En effet, les deux groupements acétoxy ont tendance, par effet inductif, à rendre le radical issu du xanthate **V.2** un peu plus électrophile que son homologue *tert*-butyle, entraînant une réaction d'addition moins efficace.

De plus, la structure du radical **V.2a** est telle que lors du chauffage, ce dernier peut prendre une géométrie facilitant un transfert d'hydrogène [1,5], induisant une décomposition prématurée du radical (Schéma V-6). La polarité de **V.2a** ne facilitant pas l'addition sur un hétérocycle, la réaction de dégradation peut alors devenir prédominante.

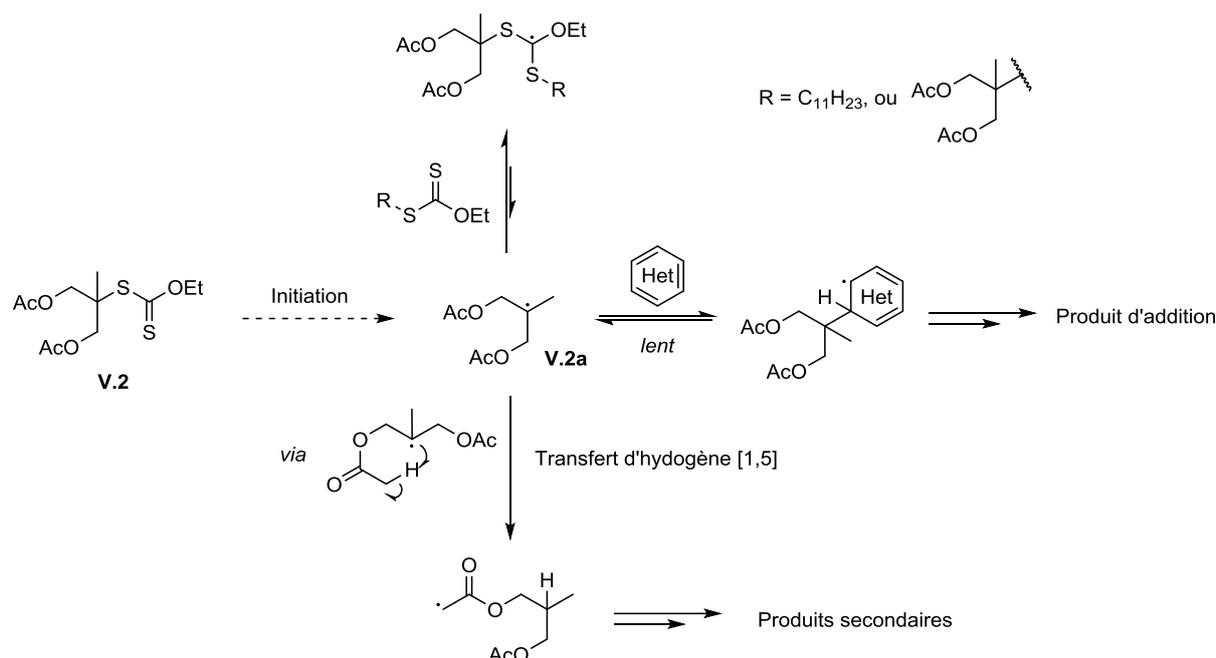
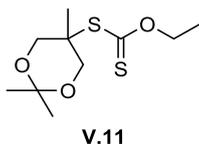


Schéma V-6 : Voie de dégradation possible du radical **V.2a**.

Cette dégradation n'a pas été mentionnée lors de l'étude de l'acyle xanthate **V.1** par Alexanian et son équipe.<sup>121</sup> Dans leur cas, l'addition du radical **V.2a** étant rapide et irréversible sur une double liaison, cette dégradation devient alors certainement négligeable devant la formation du produit d'addition.

### V.1.2.2. Contourner la dégradation lors de l'addition radicalaire

Pour tenter d'éviter la dégradation décrite précédemment, nous avons décidé de modifier les groupements protecteurs du diol, en utilisant un acétonide par exemple pour éviter la réaction d'abstraction d'hydrogène parasite. En effet, le xanthate d'acétonide **V.11** par sa structure cyclique, beaucoup plus rigide, ne permettrait pas de prendre la géométrie nécessaire au transfert d'hydrogène [1,5] (Schéma V-7).



**Schéma V-7** : Xanthate **V.11** pour éviter la dégradation de la réaction d'addition radicalaire.

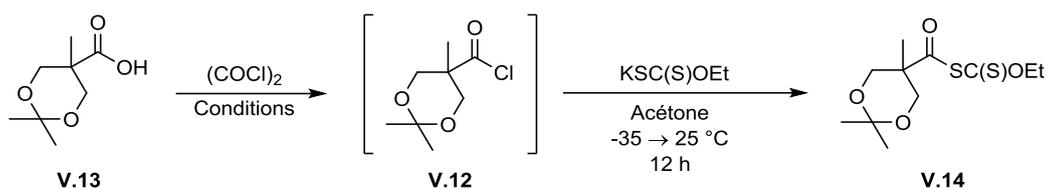
Nous avons alors développé la synthèse du xanthate **V.11** où la difficulté reposait sur l'accès au chlorure d'acyle **V.12** sans dégrader le motif acétonide. La conversion de l'acétonide **V.13**, obtenue à partir de l'acide **V.7** selon un protocole de la littérature,<sup>146</sup> en chlorure d'acyle **V.12** et sa transformation subséquente en acyle xanthate **V.14** a nécessité une légère optimisation (Tableau V-2).

Dans un premier temps, nous avons testé un protocole décrit dans la littérature qui consistait à faire la réaction avec du chlorure d'oxalyle dans le toluène,<sup>147</sup> mais cet essai s'est soldé par une dégradation du milieu réactionnel avant même de pouvoir effectuer la substitution par le sel de xanthate (Entrée 1).<sup>119</sup> En réduisant la quantité de chlorure d'oxalyle et en choisissant le dichlorométhane comme solvant, après évaporation et substitution dans l'acétone, l'acyle xanthate **V.14** a pu être obtenu avec un rendement de 43% (Entrée 2).

Dans l'optique de ne pas isoler l'intermédiaire **V.12**, nous avons testé la même réaction dans l'acétone, ce qui ne permet pas d'obtenir le chlorure d'acyle voulu (Entrée 3), sauf si une base encombrée, ici la 2,6-lutidine, est introduite dans le milieu pour éviter l'acidification du mélange et donc la dégradation de l'acétonide (Entrée 4). Dans ce cas-là, après substitution, l'acyle xanthate **V.14** est obtenu avec un bon rendement de 73% sur une échelle d'un gramme.

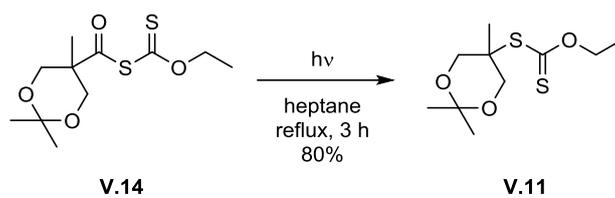
<sup>146</sup> Ihre, H.; Hult, A.; Fréchet, J. M. J.; Gitsov, I. *Macromolecules* **1998**, *31*, 4061–4068.

<sup>147</sup> EP1216251

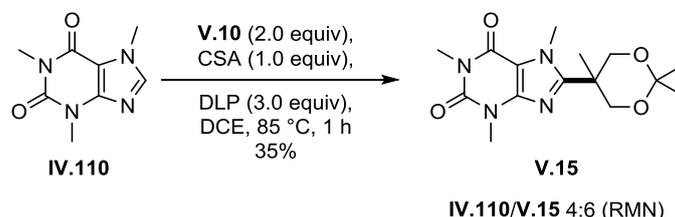
**Tableau V-2** : Optimisation de la préparation de l'acyle xanthate **V.14**.


Entrée	(COCl) <sub>2</sub>	Solvant	Additif	Rendement <b>V.14</b>
1	3.0 equiv	Toluène	-	Dégradation
2	1.2 equiv	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	43%
3	1.0 equiv	Acétone	-	Dégradation
4	1.1 equiv	Acétone	2,6-lutidine	73%

La décarbonylation, quant à elle a été conduite dans les conditions usuelles, pour fournir le xanthate **V.11** avec un très bon rendement de 80% (Schéma V-8).<sup>119</sup>

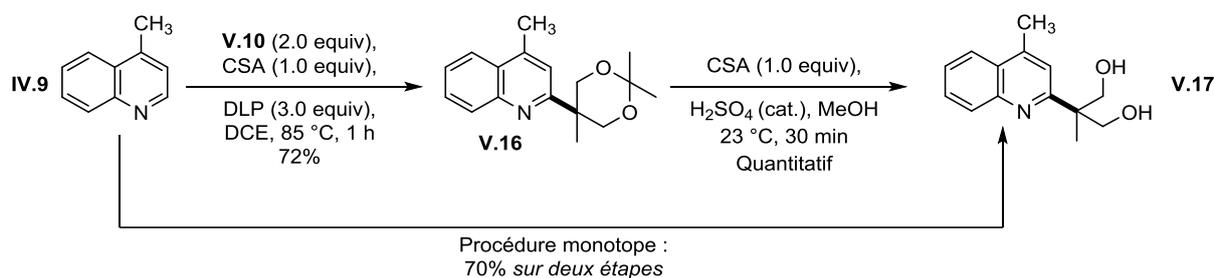

**Schéma V-8** : Décarbonylation de l'acyle xanthate **V.14**.

Avec ce nouveau xanthate **V.11**, nous avons effectué l'addition radicalaire sur la caféine (**IV.110**) pour la comparer à celle effectuée avec le xanthate **V.2** (Schéma V-9). La caféine fonctionnalisée **V.15** a été obtenue avec un meilleur rendement (35% comparé à 12% pour la caféine **V.10**), cependant la réaction n'est toujours pas totale.


**Schéma V-9** : Essai d'addition du xanthate **V.11** sur la caféine **IV.110**.

Nous avons alors étendu cette réaction à la lépidine (**IV.9**) (Schéma V-10). Cette fois-ci, l'addition du xanthate **V.11** a été très efficace et l'acétonide **V.16** isolée avec un bon rendement de 72%. La déprotection subséquente du motif diol se fait de manière quantitative en milieu acide dans le méthanol. En combinant ces deux étapes en une synthèse monotope, le diol **V.17**

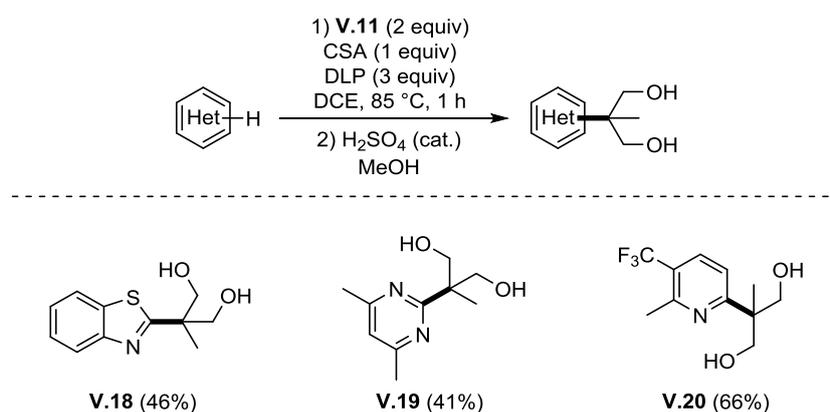
a été isolé avec un rendement très intéressant de 70% qui regroupe l'addition radicalaire et la déprotection, sans purification ou traitement intermédiaire.



**Schéma V-10** : Addition et hydrolyse du motif diol protégé sur la lépidine (**IV.9**).

Par l'utilisation de ce nouveau xanthate **V.11**, nous avons réussi à bloquer le chemin de dégradation possible qui était observé avec le xanthate analogue **V.2**. Cependant, les rendements sensiblement plus faibles obtenus avec ce xanthate par rapport au xanthate de *tert*-butyle **IV.2** démontrent bien les effets inductifs attracteurs délétères des deux atomes d'oxygène. Ces derniers rendent en effet le radical correspondant un peu plus électrophile et défavorisent donc très modestement la réaction par rapport au *tert*-butyle.

Nous avons alors testé la réaction sur trois autres composés hétéroaromatiques et leurs homologues dihydroxylés **V.18**, **V.19** et **V.20** ont été obtenus avec des rendements de 46, 41 et 66% respectivement.



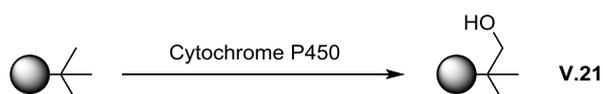
**Schéma V-11** : Introduction du motif diol tertiaire sur trois types d'hétéroaromatiques.

Ces quelques exemples montrent la faisabilité de cette réaction sur des noyaux hétéroaromatiques sélectionnés mais représentatifs. Cette méthode devrait être applicable à d'autres structures qui ont été fonctionnalisés avec succès lors de l'étude de la *tert*-butylation par exemple.

### V.1.2.3. Introduction d'un métabolite supposé du groupement *tert*-butyle

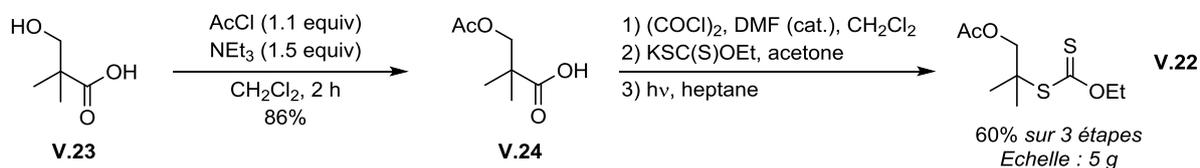
Pour terminer cette étude des radicaux tertiaires portant des groupements polaires, nous nous sommes intéressés au métabolisme du *tert*-butyle. En effet, si nous sommes capables d'introduire directement des métabolites probables de ce groupement sur des structures potentiellement bioactives, cela permettra de faciliter l'étude des chemins métaboliques de ces dernières. Les composés synthétisés joueraient alors le rôle de référence lors des analyses de métabolites.

Il a été postulé que la dégradation métabolique des groupement *tert*-butyles se faisaient par l'action oxydante du cytochrome P450, donnant lieu au dérivé oxygéné **V.21** (Schéma V-12).<sup>148</sup>



**Schéma V-12** : Action présumée du cytochrome P450 sur un groupement *tert*-butyle porté par un composé bioactif.

Dans le but d'effectuer l'addition d'un dérivé de la structure **V.21**, nous nous sommes intéressés à la synthèse du xanthate mono-acétylé **V.22** qui a été obtenu par la même stratégie que celle décrite par Alexanian et qui a été utilisée plus tôt.<sup>121</sup> L'acide **V.23** a été converti en son dérivé acétylé **V.24**, qui, en passant par le chlorure d'acyle, a donné l'acyle xanthate correspondant dont la décarbonylation a permis l'accès au xanthate **V.22**. Ce dernier a été préparé sur une échelle de 5 g avec un rendement global de 52%, en partant de l'acide **V.23** (Schéma V-13).



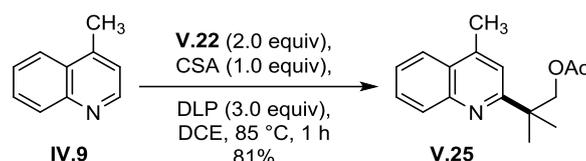
**Schéma V-13** : Préparation du xanthate mono-acétylé **V.22**.

Ce xanthate portant un seul groupement acétoxy comparé au xanthate **V.2** qui en a deux, devrait probablement permettre une alkylation plus efficace. Les effets inductifs du groupement

<sup>148</sup> Barnes-Seeman, D.; Jain, M.; Bell, L.; Ferreira, S.; Cohen, S.; Chen, X.-H.; Amin, J.; Snodgrass, B.; Hatsis, P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 514–516. ainsi que les citations qui y figurent.

acétate de ce xanthate **V.22** devraient être bien moins prononcés et la nucléophilie du radical augmentée grâce au groupement *gem*-diméthyle par rapport au xanthate **V.2**. En outre, statistiquement parlant, le transfert d'hydrogène [1,5] postulé plus tôt devrait être moins favorisé.

Nous avons donc procédé à son addition sur la lépidine (**IV.9**) et le composé adduit **V.25** a été obtenu avec un excellent rendement de 81%, apportant ainsi une information supplémentaire corroborant les hypothèses formulées ci-dessus (Schéma V-14).



**Schéma V-14** : Accès à un précurseur d'un métabolite probable de la *tert*-butyle lépidine **IV.10**.

Dans cette partie nous avons montré la possibilité d'étendre la réaction de *tert*-butylation radicalaire étudiée dans le chapitre précédent à d'autres composés tertiaires, portant des groupements polaires. Nous avons étudié le cas de l'introduction d'un diol ainsi que la possibilité d'incorporer directement un métabolite probable du groupement *tert*-butyle de manière très efficace.

Cette méthode radicalaire devrait être applicable à une multitude d'autres xanthates tertiaires. Nous avons choisi de continuer cette étude en prenant un cas un peu spécial, celui de l'adamantane.

## V.2. Adamantylation d'hétéroaryles

### V.2.1. Adamantane et composés bioactifs

Depuis sa découverte en 1933, la structure de l'adamantane (**V.26**) n'a cessé de fasciner les chimistes, toutes spécialités confondues.<sup>149</sup> C'est dans les années 60 que les propriétés biologiques de ce groupement ont été formellement identifiées lors de la découverte des propriétés anti-virales du 1-aminoadamantane (**V.27**).<sup>150</sup> Ainsi, depuis la fin des années 60, plus

<sup>149</sup> Fort, R. C.; Schleyer, P. von R. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 277–300.

<sup>150</sup> Wishnok, J. S. *J. Chem. Educ.* **1973**, *50*, 780.

d'une quarantaine de composés pharmaceutiques potentiels incluant une structure adamantyle sont en cours de développement clinique pour diverses applications, ou sont déjà commercialisées. Nous pouvons citer, par exemple, la saxagliptine (**V.28**), un hypoglycémique oral, commercialisé par AstraZeneca et Bristol-MyersSquibb ou encore l'adapalène (**V.29**) développé par Galderma pour le traitement de l'acné (Schéma V-15).

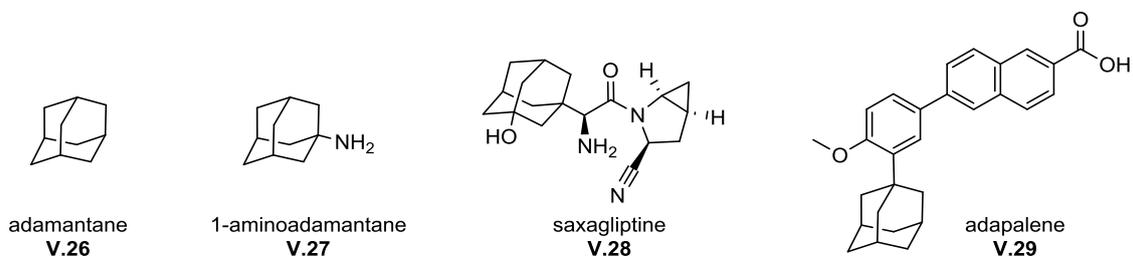


Schéma V-15 : Adamantane et certains de ses dérivés biologiquement actifs.

Le succès de ce groupement est directement lié à sa structure de type cage qui lui confère des propriétés exceptionnelles. L'adamantane est une structure rigide, difficilement sujette à une dégradation métabolique rapide (structure tendue et aucun carbone primaire) et est relativement inerte, chimiquement parlant. L'influence d'un tel groupement sur l'ADME<sup>151</sup> d'une molécule candidate a beaucoup attiré les chimistes médicaux, autant pour ses propriétés structurales que pour son comportement biologique. En effet, ayant un diamètre supérieur à celui du benzène (6.4 Å pour 5.2 Å pour le benzène) mais surtout une surface et un volume relativement importants (134 Å<sup>2</sup> et 128 Å<sup>3</sup>), ce groupement est très souvent utilisé pour augmenter, par exemple, la lipophilicité d'un composé.<sup>152</sup>

L'introduction d'un tel groupement cependant augmente fortement la masse molaire du substrat (+134 g/mol). En considérant la pyridine adamantylée en position 2, cela représente une augmentation du LogP de 2.87 et une diminution drastique de la solubilité ( $\Delta\text{LogS} = -3.24$ ) par rapport à la pyridine nue.<sup>117</sup>

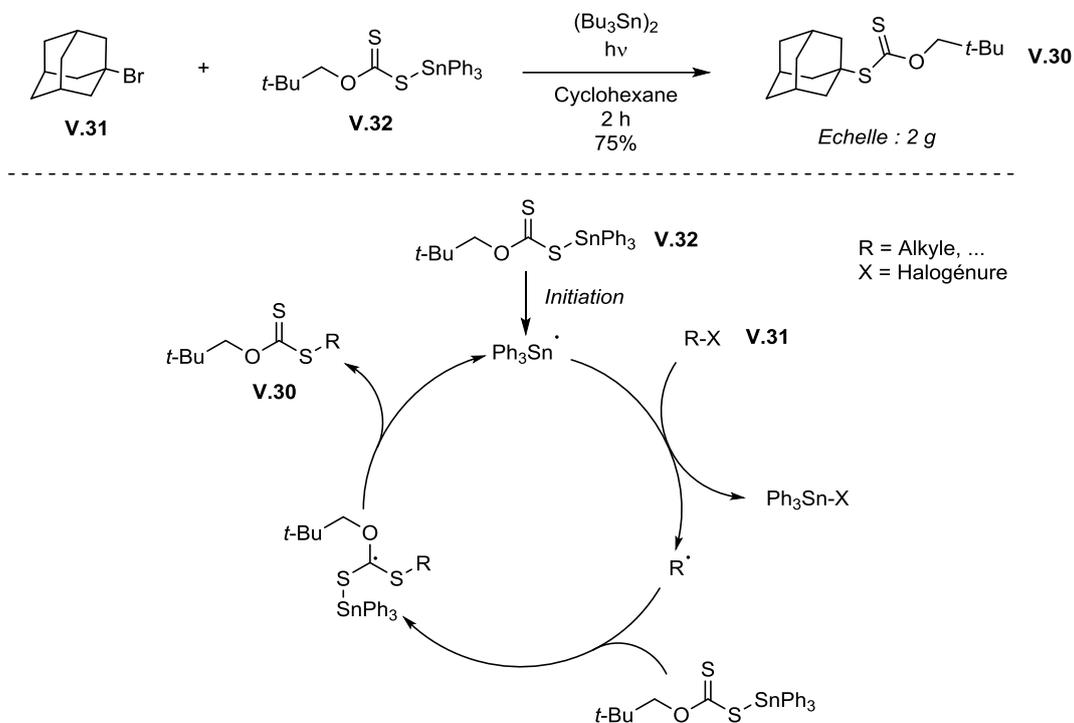
## V.2.2. Voies d'accès aux xanthates de 1-adamantyle

Au laboratoire, le xanthate d'adamantyle **V.30** a été développé pour la première fois en 1996 par voie radicalaire, partant du bromure de 1-adamantyle (**V.31**) et du xanthate *S*-stannylé

<sup>151</sup> ADME = Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion.

<sup>152</sup> Lamoureux, G.; Artavia, G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2967–2978.

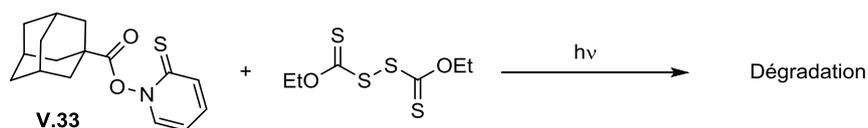
**V.32** (Schéma V-16).<sup>153</sup> Après initiation, une petite quantité de radical  $\text{Ph}_3\text{Sn}^\bullet$  est libérée et va permettre la formation du radical carboné  $\text{R}^\bullet$ . Ce dernier va s'ajouter sur le xanthate **V.32**, qui, après fragmentation, va libérer le xanthate **V.30** et le radical  $\text{Ph}_3\text{Sn}^\bullet$  qui va propager la chaîne.



**Schéma V-16** : Synthèse du xanthate de 1-adamantyle par voie radicalaire utilisant des dérivés stannylés.

Bien que très efficace, cette réaction présente un gros désavantage : l'utilisation de dérivés stannylés toxiques, mais surtout impossible à utiliser en agrochimie ou chimie médicinale à cause de la contamination probable par l'étain des composés à tester.

Une autre approche a alors été envisagée pour former ce xanthate, en utilisant cette fois-ci la méthode des esters de Barton, mais cette approche s'est soldée par un échec (Schéma V-17).<sup>154</sup>



**Schéma V-17** : Tentative d'accès au xanthate d'adamantyle par la méthode de décarboxylation des esters de Barton.

<sup>153</sup> Denieul, M.-P. *Thèse de doctorat*, Université Paris XI Orsay, **1998**.

<sup>154</sup> Quiclet-Sire, B. *Résultats non publiés*.

Néanmoins, la synthèse de l'ester thiohydroxamique **V.33** se fait par réaction du chlorure d'acyle de l'acide 1-adamantanoïque **V.34** et du *N*-oxyde de la thiopyridine correspondante. Il serait donc possible, à l'instar de la synthèse du xanthate de *tert*-butyle **IV.2** proposée par Barton,<sup>119</sup> de substituer directement le chlorure d'acyle **V.34** par le sel de xanthate **IV.3**.

Lors des premiers essais, l'acyle xanthate **V.35** a été obtenu à partir du chlorure d'acyle **V.34** commercial, mais lors de la décarbonylation conduite sous irradiation lumineuse, dans le cyclohexane à reflux, aucune réaction n'a été observée. A cause de la géométrie du motif adamantane, la décarbonylation doit être plus difficile à effectuer comme elle donne lieu à un radical en tête de pont. Le radical adamantyle tertiaire ne peut pas adopter la conformation plane observée avec les radicaux tertiaires simple. Par conséquence, ce radical adamantyle a un caractère  $\sigma$  plus prononcé et est donc plus difficile à générer.

Ainsi, pour pallier ce problème, nous avons choisi de faire la réaction de décarbonylation dans l'octane dont la température d'ébullition est plus importante que celle du cyclohexane (125 °C comparé à 81 °C). Après une simple recristallisation dans l'éthanol, le xanthate de 1-adamantyle **V.36** a été obtenu avec un rendement de 47% (Schéma V-18).

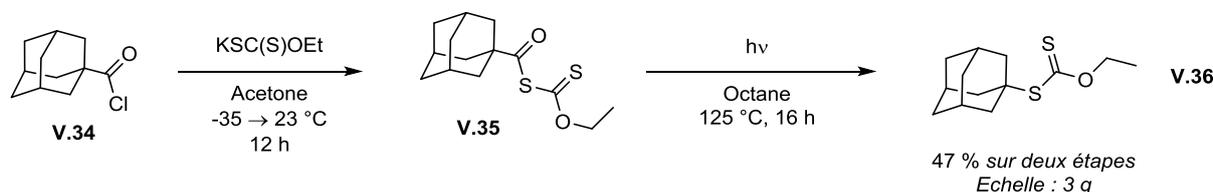


Schéma V-18 : Synthèse du xanthate de *O*-éthyle *S*-(1-adamantyle) (**V.36**).

Récemment, le groupe d'Alexanian a développé le réactif **V.37** permettant la formation d'un xanthate directement à partir de l'alcane correspondant sous irradiation lumineuse (Schéma V-19).<sup>155</sup>

Bien que cette méthode fournisse le xanthate désiré avec un meilleur rendement, la réaction a été conduite sur très petite échelle et le xanthate n'a pas pu être séparé des produits secondaires de la réaction. Notre méthode reste donc pour le moment la plus efficace et la plus simple à mettre en œuvre.

<sup>155</sup> Czaplyski, W. L.; Na, C. G.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13854–13857.

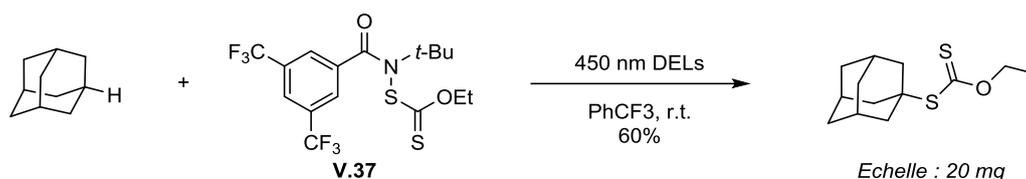


Schéma V-19 : Approche d'Alexanian *et al.* à la synthèse du xanthate de 1-adamantyle (V.36).

### V.2.3. Addition du motif 1-adamantyle sur des composés hétéroaromatiques.

L'observation de cette décarbonylation difficile n'est pas de bon augure pour notre étude. Cela implique que le radical 1-adamantyle est moins stabilisé que le radical *tert*-butyle et donc il devrait être plus difficile à faire réagir en utilisant la méthodologie des xanthates. L'équipe de Togo en 2000 a choisi d'utiliser le xanthate de *O*-(1-adamantyle) *S*-méthyle pour faire l'addition radicalaire de ce motif sur des hétéroaromatiques par une fragmentation de type Barton-McCombie (C-O).<sup>156</sup> La fragmentation de la liaison C-O étant considérée comme irréversible dans ces conditions, la formation du radical 1-adamantyle est forcée, ce qui pourrait ne pas être le cas lors de la fragmentation de la liaison C-S du xanthate, celle que nous exploitons.

Dans un premier temps, pour tester la faisabilité de la formation du radical 1-adamantyle, comme dans le cas du *tert*-butyle, nous nous sommes focalisés sur son introduction sur une oléfine non activée, l'acétate d'allyle (Schéma V-20).

Une dégradation a été observée, témoin de la plus faible stabilisation du radical 1-adamantyle par rapport au radical *tert*-butyle.

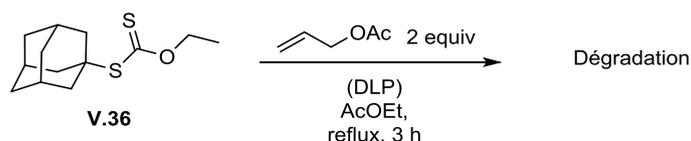


Schéma V-20 : Tentative d'addition du radical 1-adamantyle par la chimie des xanthates sur l'acétate d'allyle.

<sup>156</sup> Togo, H.; Matsubayashi, S.; Yamazaki, O.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2816–2819.

Cette observation peut être expliquée par deux phénomènes : soit la différence de stabilité entre le radical 1-admantyle et le radical secondaire généré après l'addition n'est pas assez significative, soit le radical 1-adamantyle n'est pas assez stable pour être généré dans ces conditions. Pour tester cette dernière hypothèse, nous avons effectué l'addition du xanthate de 1-adamantyle (**V.36**) sur la lépidine (**IV.9**) selon la méthode développée lors du chapitre précédent (Schéma V-21).

Le groupement 1-adamantyle s'est additionné sur la lépidine (**IV.9**), donnant le produit alkylé **V.38** avec un très bon rendement de 79%. Il est donc possible de produire par cette méthode le radical 1-adamantyle, et de l'additionner sur un composé hétéroaromatique avec la même efficacité que celle reportées dans la littérature.<sup>103,104,156</sup>

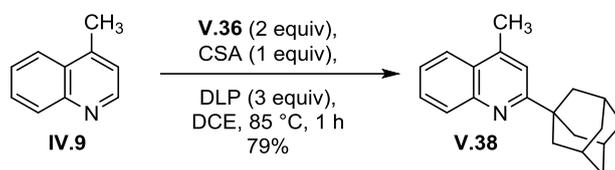


Schéma V-21 : Addition du motif 1-adamantyle sur la lépidine (**IV.9**).

La dégradation observée lors de l'addition sur l'acétate d'allyle (Schéma V-20) est donc due à la stabilité trop proche entre le radical adduit secondaire et le radical 1-adamantyle.

Pour illustrer la faisabilité de cette réaction d'adamantylation, nous avons effectué quelques exemples d'additions sur divers composés hétéroaromatiques (Schéma V-22).

Etrangement, l'indole **IV.97** et l'imidazole **IV.90** n'ont pas réagi dans ces conditions alors que la *tert*-butylation, quant à elle, avait été fructueuse. Les raisons derrière cette observation ne sont pas encore très claires. La stabilité moins forte du radical 1-adamantyle par rapport au *tert*-butyle pourrait être un élément de réponse. Etant plus difficile à former, il faut en face un très bon accepteur de radicaux pour que le radical 1-adamantyle s'additionne correctement. Ici, l'indole **IV.97** et l'imidazole **IV.90** ne sont peut-être pas assez réactif pour permettre cette réaction.

En revanche la réaction sur le boscalide **IV.12** a permis d'isoler le composé adamantylé **V.39** avec un rendement de 45%. De même, la caféine **IV.110** a donné avec 49% de rendement, le dérivé **V.40**. Bien que ces réactions ne soient pas complètes, le produit de départ est peu dégradé durant la transformation.

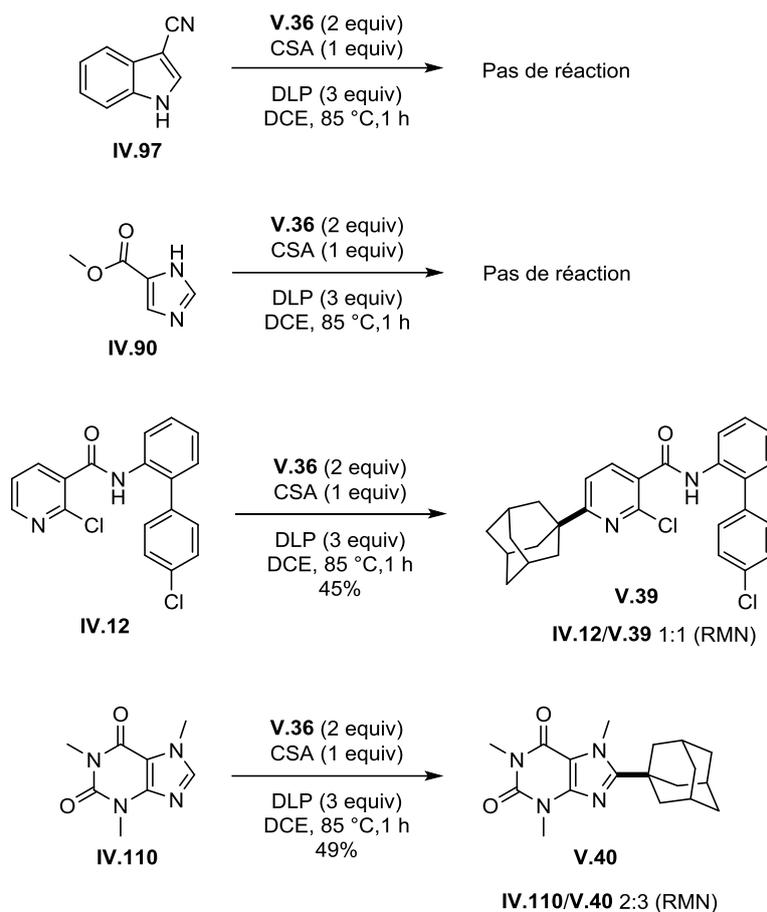


Schéma V-22 : Essais d'adamantylation de composés hétéroaromatiques.

Ces observations, couplées avec les résultats de l'expérience décrite dans le Schéma V-20, nous amène à penser que le radical 1-adamantyle possède une stabilisation proche d'un radical secondaire. D'un point de vue des énergies de stabilisation des radicaux, présentés en introduction (paragraphe I.2.1.1), l'énergie de dissociation de la liaison C-H de l'adamantine en position 1 a été estimée à environ 100 kcal/mol.<sup>157</sup> Cette valeur, sensiblement plus élevée que celle de l'isopropyle (98 kcal/mol)<sup>158</sup> et du même ordre que celui du radical cyclobutyle (100 kcal/mol)<sup>159</sup>, suggère que l'isopropylation et la cyclobutylation par la méthode des xanthates pourrait être possible.

<sup>157</sup>(a) Fattahi, A.; Lis, L.; Tehrani, Z. A.; Marimanikkuppam, S. S.; Kass, S. R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1909–1914. (b) Abboud, J. L. M.; Castano, O.; Davalos, J. Z.; Gomperts, R. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *337*, 327–330. (c) Aubry, C.; Holmes, J. L.; Walton, J. C. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1389–1393.

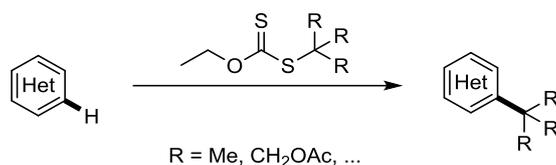
<sup>158</sup> Hioe, J.; Zipse, H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3609.

<sup>159</sup> Barker, M. D.; Dixon, R. A.; Jones, S.; Marsh, B. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2218–2220.

\*\*\*

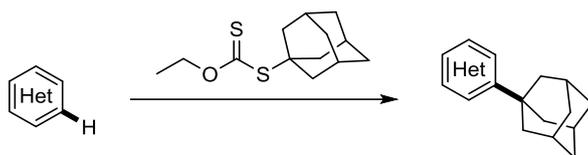
Dans ce chapitre, nous avons étendu la réaction de *tert*-butylation développée précédemment en introduisant des groupements polaires tertiaires et une structure géométriquement contrainte.

L'introduction d'un groupement diol tertiaire nous a montré des différences de réactivité, notamment dues aux effets polaires qu'induisent les groupement oxygénés, mais a permis tout de même de montrer une autre application de la *tert*-butylation (Schéma V-23).



**Schéma V-23** : Addition d'un radical tertiaire sur un composé hétéroaromatique par la chimie des xanthates.

Outre la valeur synthétique qu'une adamantylation d'hétéroaromatiques peut avoir, ces expériences nous ont montré que générer un radical 1-adamantyle et l'additionner de manière intermoléculaire était possible par la méthodologie des xanthates. Cela étend donc encore plus le champ d'application de cette chimie, ouvrant la porte à l'introduction de radicaux moins stabilisés sur des systèmes hétéroaromatiques, repoussant ainsi encore les limites connues de la chimie radicalaire des xanthates (Schéma V-24).



**Schéma V-24** : Adamantylation radicalaire par la chimie des xanthates.

Dans le chapitre suivant, qui fera office d'ouverture concernant ce projet, nous nous sommes attelés à étudier l'introduction d'un groupement isopropyle sur des hétéroaromatiques par la chimie radicalaire des xanthates. Nous pourrions ainsi tester les hypothèses formulées précédemment concernant la réactivité des xanthates formant des radicaux moins stabilisés qu'un *tert*-butyle.



**Chapitre VI.**  
**Ouverture : Addition de Radicaux**  
**Secondaires sur des Composés**  
**Hétéroaromatiques par la Chimie des**  
**Xanthates**



## VI.1. Isopropylation radicalaire d'hétéroaryles

### VI.1.1. Isopropyles et Xanthates

Les additions des radicaux secondaires stabilisés seulement par hyperconjugaison sur des composés hétéroaromatiques ont prouvé leur efficacité de manière intramoléculaire. En effet, les quelques exemples présentés au Chapitre II nous montrent la faisabilité de la génération du radical secondaire en utilisant les xanthates, ainsi que leur addition sur un composé aromatique. En effet, si le radical en question est peu stable, il aura quand même une chance de se former et de cycliser sur l'aromatique, ces dernières étant fortement favorisés cinétiquement parlant. Néanmoins, si l'addition peut être efficace de manière intramoléculaire, ce n'est peut-être pas le cas lors d'une additions intermoléculaire cette dernière ayant une cinétique beaucoup moins élevée ; si le radical est trop difficile à produire, l'addition en sera sûrement défavorisée.

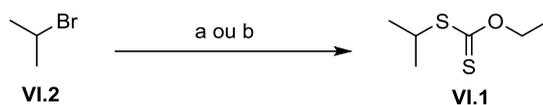
Dans la dernière partie du chapitre précédent nous avons mis en exergue la possibilité d'ajouter un groupement 1-adamantyle sur un composé hétéroaromatique. Ce radical ayant une stabilisation proche de celle d'un isopropyle (environ 100 kcal/mol et 98 kcal/mol respectivement), l'incorporation de ce motif secondaire par la chimie des xanthates devrait être envisageable.

Additionner un motif isopropyle en position 2 de la pyridine ne modifie pas le tPSA (pas d'hétéroatomes ajoutés) mais augmente le LogP de 1.59 et diminue le LogS de 0.84 par rapport à la pyridine. Ces deux valeurs sont évidemment plus faibles que celles observées lors de l'addition d'un motif *tert*-butyle.<sup>117</sup>

Le début de l'étude a consisté en la synthèse du xanthate de *O*-éthyle *S*-isopropyle (**VI.1**) selon deux approches (Schéma VI-1). Le premier essai a donné le xanthate correspondant avec un rendement modeste de 33%, obtenu alors par substitution nucléophile sur le bromure d'isopropyle (**VI.2**) dans l'acétone (a). Cependant les tentatives suivantes ont été infructueuses. Nous avons alors décidé de changer de procédure et d'opter pour une méthode par transfert de phase (b).<sup>160</sup> Cette dernière a permis un accès plus efficace et reproductible au xanthate **VI.1**, avec un rendement de 61%.

---

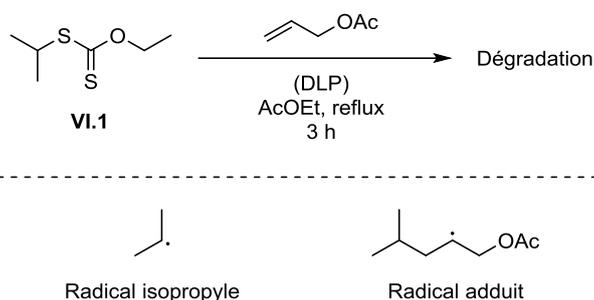
<sup>160</sup> Degani, L.; Fochi, R. *Synthesis* **1978**, 1978, 365–368.



(a) KSC(S)OEt, acétone, 5 h 33%  
 (b) KSC(S)OEt, eau, Adogen 464, 8 h 61%

**Schéma VI-1** : Synthèse du xanthate d'isopropyle **VI.1**.

Une expérience d'addition sur l'acétate d'allyle a aussi été effectuée, et sans grande surprise, cette transformation s'est soldée par une dégradation du milieu réactionnel (Schéma VI-2), la stabilité du radical isopropyle et du radical adduit étant à peu près équivalente.



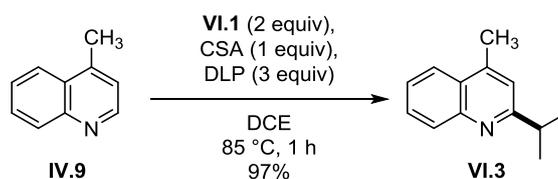
**Schéma VI-2** : Tentative d'addition d'un radical isopropyle sur l'acétate d'allyle par la chimie radicalaire des xanthates

Comme dans le cas de l'adamantane, après cette observation, nous avons procédé au test d'addition intermoléculaire du radical isopropyle par la chimie des xanthates.

## VI.1.2. Addition intermoléculaire de radicaux isopropyles sur des noyaux hétéroaromatiques

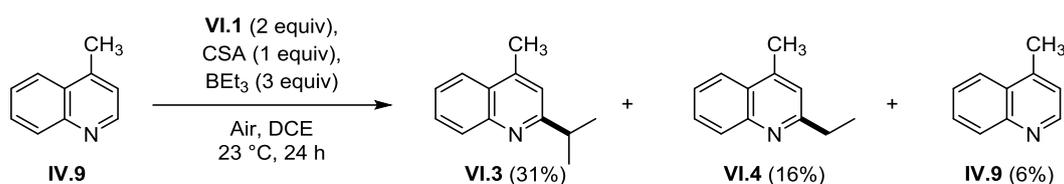
### VI.1.2.1. Estimation de la réactivité sur la lépidine (**IV.9**)

En utilisant la procédure développée pendant l'étude de la *tert*-butylation, nous avons effectué l'addition radicalaire d'un groupement isopropyle sur la lépidine (**IV.9**) (Schéma VI-3). Le produit d'addition **VI.3** a été isolé avec un rendement de 97%.



**Schéma VI-3** : Isopropylation de la lépidine (**IV.9**).

Avant d'étudier le champ d'application de cette isopropylation, nous avons testé un autre mode d'initiation, en utilisant le couple triéthylborane-oxygène pour générer les radicaux. Cette méthode a l'avantage d'être conduite à température ambiante et ne requiert pas de peroxydes, ce qui limite en principe les produits secondaires de la réaction. Nous avons exposé à l'oxygène de l'air pendant 24 h un mélange de lépidine (**IV.9**), CSA, xanthate **VI.1** et de triéthyleborane dans le 1,2-dichloroéthane et un mélange de trois composés a été obtenu. La lépidine isopropylée **VI.3** a été isolée avec un rendement de 31%, mais le dérivé éthylyé **VI.4** (16%) résultant de l'initiation par le triéthyleborane et le produit de départ ont aussi été récupérés (6%). Au regard de ces rendements, nous pouvons en conclure que la lépidine (**IV.9**) a été partiellement dégradée pendant la réaction. Il semblerait que notre méthode soit beaucoup plus douce et efficace que cette expérience, même s'il s'agit d'un essai non optimisé. De plus, l'utilisation du triéthyleborane, pyrophorique, est un handicap par rapport au DLP, beaucoup plus facile à manipuler. L'avantage de ne pas avoir de dérivés de peroxyde ici est au détriment de l'efficacité de la réaction (Schéma VI-4).



**Schéma VI-4 :** Utilisation du couple triéthylborane/oxygène pour l'isopropylation de la lépidine (**IV.9**).

### VI.1.2.2. Quelques exemples d'additions radicalaires.

En utilisant la procédure d'alkylation développée pendant l'étude de la *tert*-butylation, nous avons effectué l'addition d'un isopropyle sur quelques composés hétéroaromatiques (Tableau VI-1).

Dans l'ensemble, la réaction d'isopropylation n'a pas l'air aussi générale que celle de *tert*-butylation. Seuls les réactions sur les composés **IV.110**, **IV.69**, **IV.103**, **IV.12** et **IV.14** ont fourni les dérivés alkylés **VI.5**, **VI.6**, **VI.7**, **VI.8a-c** et **VI.9** correspondants, avec des rendements moins bons que ceux obtenus avec les radicaux tertiaires. En comparant notre méthode avec la littérature, le dérivé de caféine **VI.5** est obtenu avec la même efficacité (39%) que par les méthodes de Guin (43%)<sup>109</sup> et Baran (41%),<sup>107</sup> La méthode de Baxter<sup>101</sup> semble un peu plus efficace pour alkyler la pyridazine **IV.69** et la quinoxaline (**IV.103**). Par cette méthode,

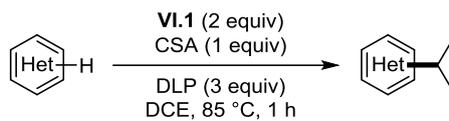
les produits isopropylés correspondants ont été obtenus avec des rendements de 53% et 52% respectivement (comparés à 19% et 37%).

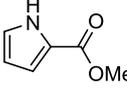
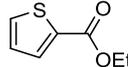
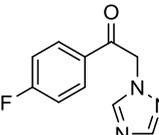
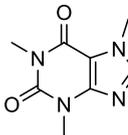
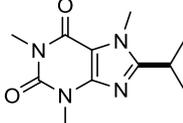
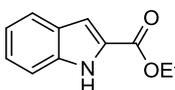
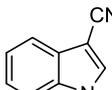
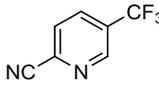
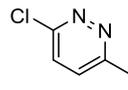
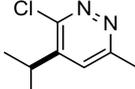
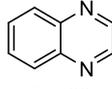
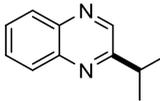
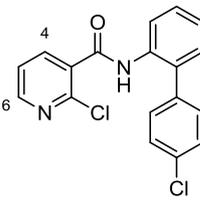
Ces réactions sont rarement complètes et cette fois-ci, la corrélation entre le rendement et le ratio substrat/produit indique que la réaction entraîne une dégradation non négligeable des mélanges réactionnels. Par analogie avec le raisonnement mené lors de l'étude de l'adamantylation, le radical isopropyle n'est peut-être pas assez facilement formé pour permettre une réaction sur un nombre important d'hétérocycles. Seuls les accepteurs radicalaires les plus forts subiront la réaction correctement.

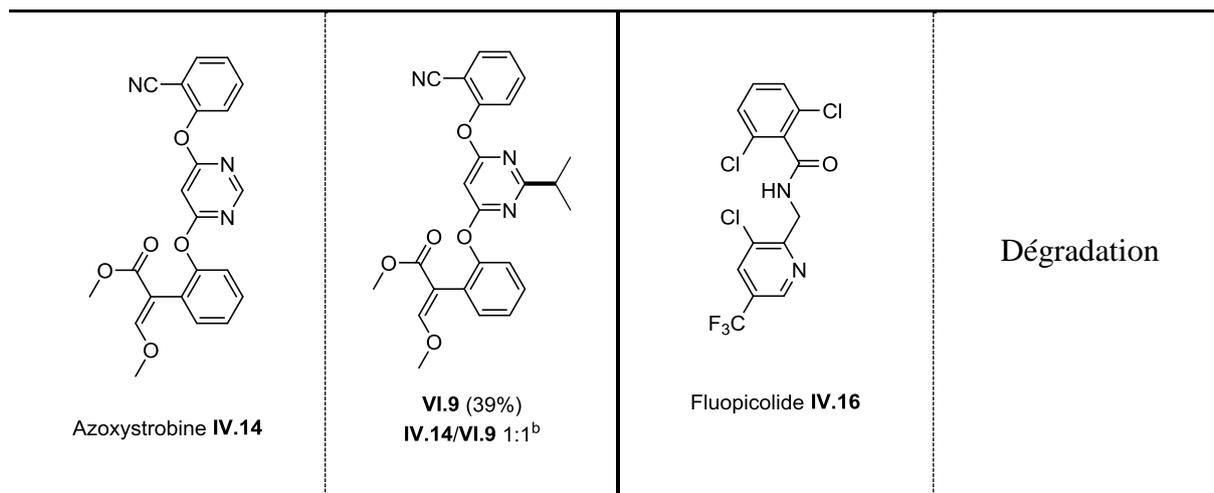
Le cas de la réaction sur le boscalide (**IV.12**) est très intéressant car pour la première fois sur ce substrat, on observe la formation de plusieurs régioisomères **VI.8a-c**. En effet, le produit disubstitué **VI.8a**, et les deux mono-substitués **VI.8b**, et **VI.8c** (substitution en position 6 et 4 respectivement) ont été isolés. Cela montre encore une particularité du radical isopropyle par rapport au *tert*-butyle. Le radical secondaire étant moins stabilisé que le tertiaire, l'addition sur le noyau hétéroaromatique sera moins réversible. Le système ne s'équilibrera donc pas complètement pour favoriser une seule position comme il le fait avec le *tert*-butyle, et plusieurs isomères seront obtenus. Bien sûr, les effets stériques sont également à prendre en considération. C'est pour cela que dans l'exemple de fonctionnalisation par le radical 1-adamantyle (Schéma V-22), un seul isomère est obtenu, bien que le radical en question ait une stabilité comparable à celle de l'isopropyle.

Pour finir, l'addition sur le fluopicolide (**IV.16**) entraîne une dégradation du mélange réactionnel. Nous avons supposé que cause était liée aux contraintes stériques, le noyau hétéroaromatique étant plus difficilement accessible à cause de sa proximité avec la liaison amide, et donc avec le noyau purement aromatique. En revanche, le fluopyram (**IV.13**), possédant un espaceur CH<sub>2</sub> en plus, entre la pyridine et l'amide, devrait être moins contraint et permettre l'addition d'un radical, plus petit qu'un *tert*-butyle. Des expériences préliminaires, non décrites ici, ont montré que l'addition sur le fluopyram (**IV.13**) était possible, et fournissait, à l'instar du boscalide (**IV.12**) plusieurs isomères.

**Tableau VI-1** : Isopropylation de composés hétéroaromatiques.

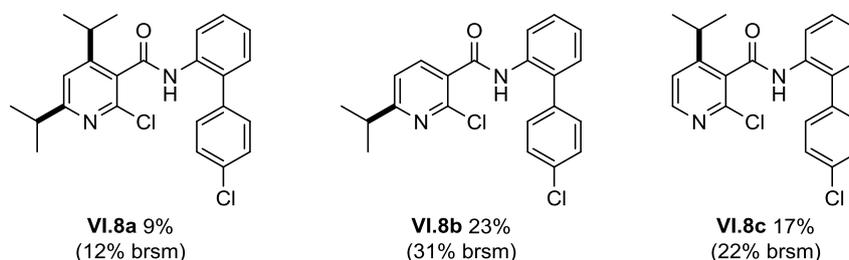


Substrats	Produits (rendements)	Substrats	Produits (rendements)
 <b>IV.85</b>	Pas de réaction <sup>a</sup>	 	Dégradation <sup>a</sup>
 <b>IV.95</b>	Pas de réaction	 <b>IV.110</b>	 <b>VI.5 (39%)</b> <b>IV.110/VI.5 4:6<sup>b</sup></b>
 <b>IV.100</b>	Pas de réaction <sup>a</sup>	 <b>IV.97</b>	Dégradation <sup>a</sup>
 <b>IV.45</b>	Dégradation	 <b>IV.69</b>	 <b>VI.6 (19%)</b> <b>IV.110/VI.6 3:7<sup>b</sup></b>
 <b>IV.103</b>	 <b>VI.7 (37%)<sup>a</sup></b> <b>IV.103/VI.7 3:7<sup>b</sup></b>	 Boscalid <b>IV.12</b>	<b>VI.8a-c</b>



(a) Réaction sans CSA. (b) Calculé par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut.

Diversité obtenue avec le boscalide



L'isopropylation semble suivre la même tendance que la *tert*-butylation, mais à l'air tout de même moins efficace. La moins bonne stabilité du radical isopropyle par rapport au radical *tert*-butyle explique aussi notamment la formation des différents produits issus du boscalid **IV.12**.

Bien que l'isopropylation paraisse moins efficace que la *tert*-butylation, la possibilité d'ajouter des radicaux secondaires sur des hétéroaromatiques permet une ouverture sur une myriade de transformations possibles. Nous allons en présenter quelques-unes dans le paragraphe suivant.

## VI.2. De l'isopropylation à la généralisation des radicaux secondaires

Afin d'illustrer les possibilités que donne l'isopropylation radicalaire, nous avons effectué quelques tests préliminaires sur des potentiels projets incluant une addition d'un radical secondaire sur un hétéroaromatique.

## VI.2.1. De nouvelles applications des xanthates en synthèse organique

### VI.2.1.1. Introduction de groupements dérivés d'isopropyles

La 2-*sec*-butyl-3-méthoxypyrazine (**VI.10**) est un produit naturel possédant des propriétés organoleptiques assez importante, habituellement décrits comme *frais, herbeux* et *terrestre*. Cette molécule donne notamment le goût et l'odeur des poivrons. De plus, cet hétérocycle fait partie d'une famille plus grande de pyrazines, responsable des arômes particuliers des vins Sauvignon Blanc et Cabernet Sauvignon.<sup>161,143</sup>

Sa préparation, quant à elle, est assez peu référencée, seule la voie de synthèse impliquant la construction du noyau pyrazine est rapportée dans la littérature, mais ne mentionne aucun rendement (Schéma VI-5).<sup>162</sup> Après condensation de l'iso-leucinamide (**VI.11**) sur le glyoxal, les hétérocycles **VI.12a,b** sont obtenus en équilibre. Traiter ce dernier avec de l'iodure de méthyle ou du diazométhane conduit majoritairement à la formation du composé *N*-méthylé **VI.13**. La pyrazine **VI.10**, quant à elle, est obtenue par traitement à l'oxychlorure de phosphore puis au méthanolate de sodium.

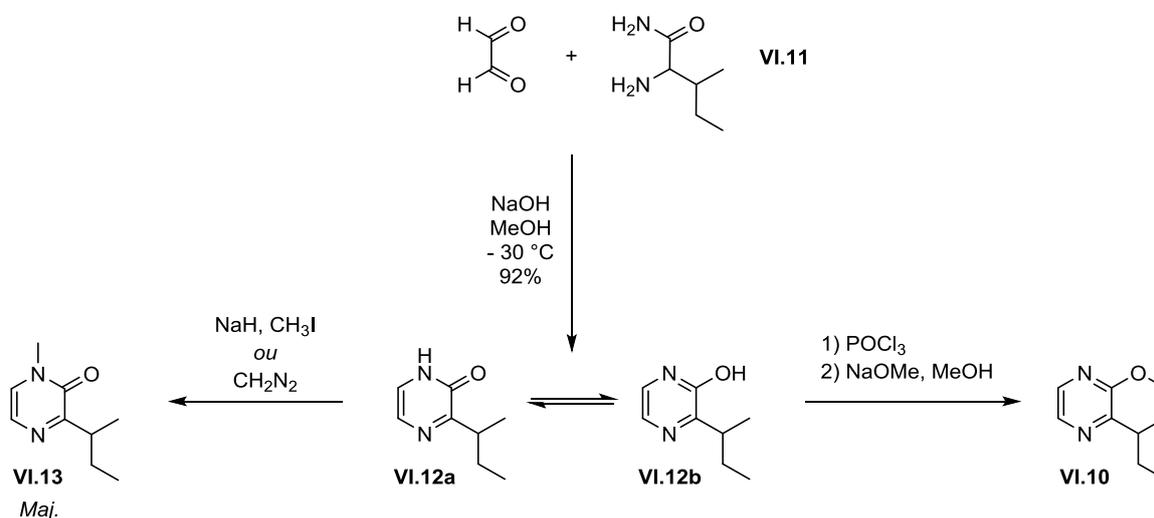
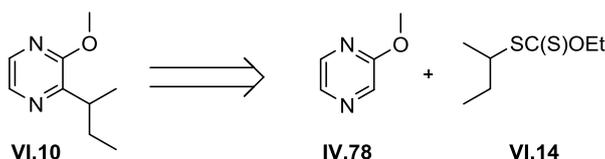


Schéma VI-5 : Approche de la pyrazine **VI.10** décrite dans la littérature.

<sup>161</sup> (a) 2-*sec*-butyl-3-methoxypyrazine (<http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1008681.html>), Consulté le 01/10/2017. (b) Sala, C.; Busto, O.; Guasch, J.; Zamora, F. Factors affecting the presence of 3-alkyl-2-methoxypyrazines in grapes and wines. A review. (<http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/8653/15-PaperC2.pdf;jsessionid=E8D0EEAD1E1A4E7368C258472D58B5FC?sequence=15>), Consulté le 01/10/2017.

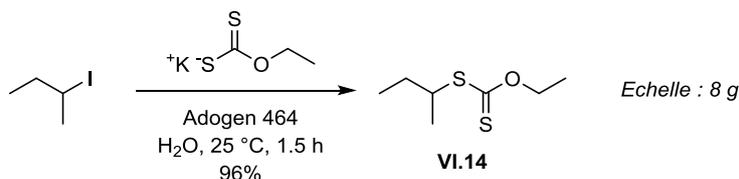
<sup>162</sup> (a) Schmarr, H. G.; Sang, W.; Ganß, S.; Koschinski, S.; Meusinger, R. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2011**, *54*, 438–440. (b) Gerritsma, D. A.; Brindle, I. D.; Jones, T. R. B.; Capretta, A. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 243–253.

L'approche par la chimie des xanthates ici permettrait de considérer la déconnection entre le noyau pyrazine et le groupement *sec*-butyle, comme présenté dans le Schéma VI-6, où une addition radicalaire du xanthate de *sec*-butyle **VI.14** sur la 2-méthoxypyrazine (**IV.78**) fournirait l'hétérocycle **VI.10** correspondant. Il se trouve que la pyrazine **IV.78** a déjà fait ses preuves avec la chimie des xanthates, en permettant la *tert*-butylation de s'effectuer régiosélectivement avec un excellent rendement de 84%.



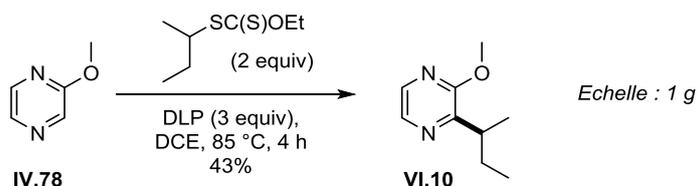
**Schéma VI-6** : Approche rétro-synthétique de la préparation de la pyrazine **VI.10** par la chimie des xanthates.

Nous nous sommes alors penchés sur la synthèse du xanthate correspondant. En adaptant la procédure existante pour la synthèse du xanthate d'isopropyle,<sup>160</sup> le xanthate **VI.14** a été préparé avec un rendement de 96% à partir du 2-iodobutane sur une échelle de 8 g (Schéma VI-7).



**Schéma VI-7** : Synthèse du xanthate de *sec*-butyle (**VI.14**).

L'addition radicalaire de ce xanthate sur la méthoxypyrazine **IV.78** a été ensuite conduite sur une échelle d'un gramme sans optimisation préalable. Le composé **VI.10** a été alors isolé avec un rendement de 43%. La différence de rendement avec la *tert*-butylation peut être expliquée par la montée en échelle sans optimisation, mais aussi par la réactivité altérée d'un radical secondaire par rapport au tertiaire.



**Schéma VI-8** : Addition du xanthate de *sec*-butyle (**VI.14**) sur la pyrazine **IV.78**, un nouvel accès au composé **VI.10**.

Cet exemple démontre cependant la puissance de la réaction, qui permet d'isoler de manière préparative le composé **VI.10**. L'introduction de la chaîne alkyle en fin de synthèse permet ici une diversification structurelle plus aisée, en changeant juste le partenaire xanthate lors de la dernière étape de synthèse. D'autres groupements secondaires devraient être facilement être additionnés sur ce noyau aromatique.

#### VI.2.1.2. Une nouvelle valorisation des xanthates issus d'additions sur des oléfines.

Dans le paragraphe précédent, nous avons montré par un exemple l'application de l'isopropylation à un autre xanthate secondaire. Or, lors d'une addition par transfert de xanthate sur une oléfine non activée, le produit obtenu est généralement un xanthate secondaire dont la réactivité devrait être proche de celle d'un dérivé isopropyle. Le xanthate adduit pourrait alors servir à son tour de précurseur radicalaire pour une addition sur un hétéroaromatique. Cette idée est illustrée dans le Schéma VI-9. Additionner le xanthate de cyanométhyle **I.14** permettrait l'accès au composé **VI.15**, un xanthate secondaire, qui, après addition sur un composé hétéroaromatique, fournit le composé alkylé **VI.16**. La relation 1,6 entre l'amine et le groupement cyano permettent de penser que la cyclisation pour donner le composé cyclique **VI.17** est possible. Une condensation d'un dérivé d'halogénures d'acétaldehyde pourrait alors permettre l'accès aux composés du type **VI.18** et ainsi donner un nouvel accès à ce genre de composés bicycliques.

Cette idée ne se limite pas à cet exemple, En théorie, tous les produits d'additions d'un xanthate sur une oléfine non activée devraient pouvoir être additionnés sur des hétéroaromatiques.

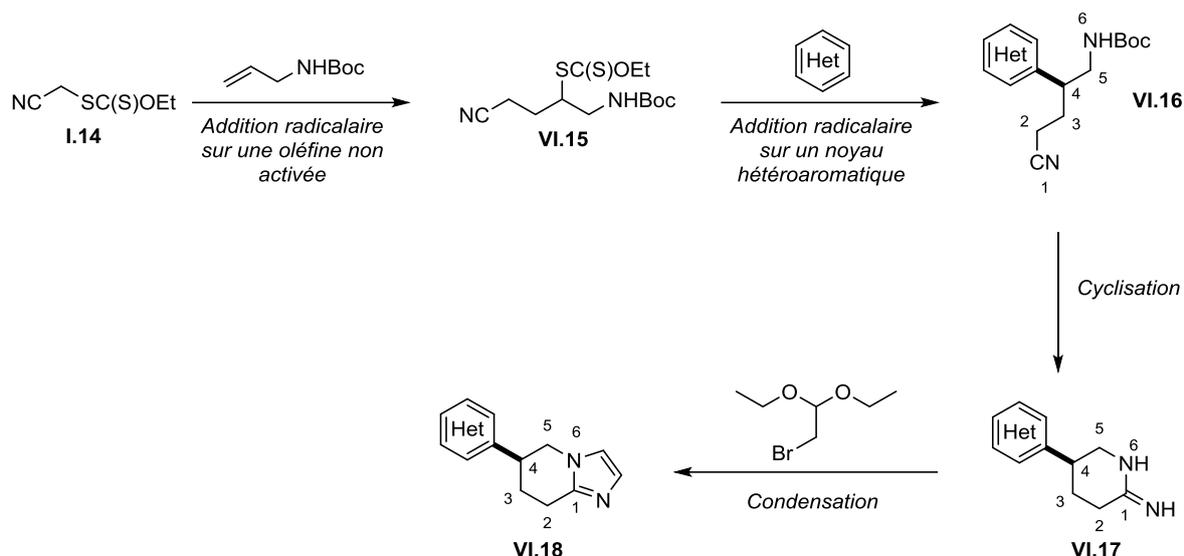


Schéma VI-9 : Application envisageable des additions de xanthates secondaires sur des hétéroaromatiques : préparation du composé VI.18.

Pour valider cette idée, nous avons mis en oeuvre l'expérience suivante (Schéma VI-10). Le xanthate I.13 s'additionne parfaitement sur le phtalimide d'allyle VI.19 pour donner la diamine non symétrique VI.20.<sup>163</sup> Cette dernière peut s'additionner sur la lépidine (IV.9) pour donner le composé VI.21 avec un rendement de 29%, en utilisant la procédure développée lors de l'étude des sur les dérivés *tert*-butyliques.

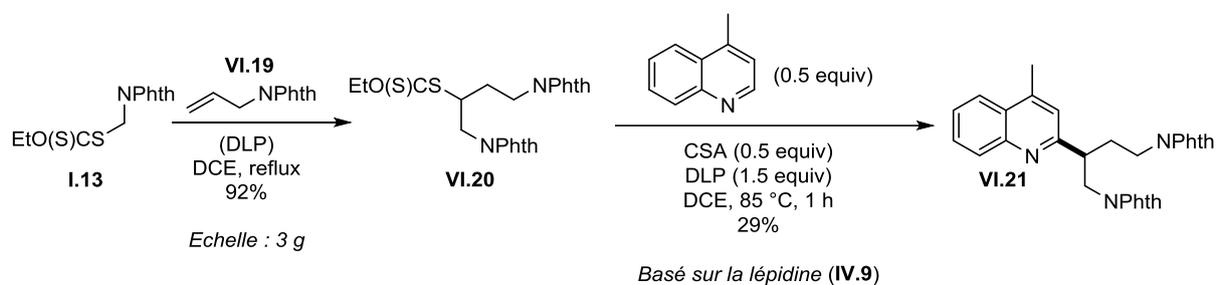


Schéma VI-10 : Addition radicalaire sur une oléfine, suivie d'une addition radicalaire sur la lépidine (IV.9).

Le rendement de l'addition n'est pas très élevé mais permet tout de même de valider l'hypothèse que nous avons formulé. Après optimisation des conditions d'additions, cette réaction pourrait facilement se généraliser à d'autres xanthates résultants d'additions radicalaires et d'autres hétéroaromatiques pour obtenir facilement des structures beaucoup plus complexes.

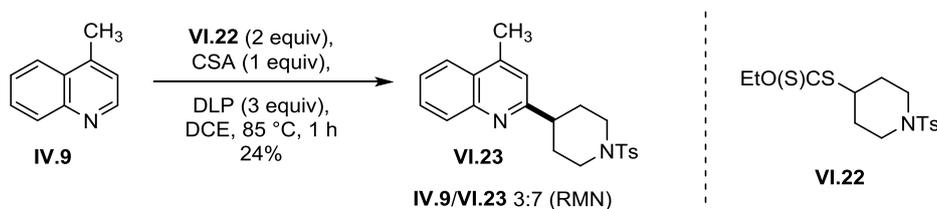
<sup>163</sup> Préparé selon : Kakaei, S.; Chen, N.; Xu, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 302–309.

## VI.2.2. Cycloalkylation de noyaux hétéroaromatiques

Dans le paragraphe précédent, nous avons émis l'idée de la construction d'un cycle, attaché à un noyau hétéroaromatique, par condensation d'une amine sur un groupement nitrile (Schéma VI-9). Ici, nous allons démontrer la faisabilité d'une introduction directe d'un groupement cycloalkyle plus ou moins complexe par la chimie des xanthates.

### VI.2.2.1. Preuve de concept : addition d'un dérivé de pipéridine

Nous avons choisi de tester l'addition du xanthate dérivé de la pipéridine **VI.22**, disponible au laboratoire, sur la lépidine **IV.9**, en utilisant la même procédure que précédemment (Schéma VI-11). Cette réaction d'addition, bien qu'incomplète fournit le composé **VI.23** avec un rendement de 24%.



**Schéma VI-11** : Introduction d'un motif 4-pipéridine sur la lépidine **IV.9**.

Cette réaction préliminaire montre la faisabilité de cette transformation par la chimie des xanthates, et devrait être aussi applicable aux cycles à 5 chaînons, par exemple.

### VI.2.2.2. Application aux petits cycles

Pour les cycles plus petits, tels que les cycles à 3 et à 4 chaînons, cette réaction devrait être un peu plus difficile. Pour ce qui est des cycles à 3, il a été montré que les xanthates ne pouvaient pas générer le radical en question sauf si ce dernier est stabilisé, par un groupement phényle par exemple.<sup>164</sup> En revanche, des exemples ont montré qu'une addition intramoléculaire était possible en utilisant un xanthate dérivé d'un cyclobutyle sans aucune stabilisation supplémentaire (Schéma VI-12).<sup>165</sup>

<sup>164</sup> Heinrich, M. R.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4969–4972.

<sup>165</sup> Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815–9818.

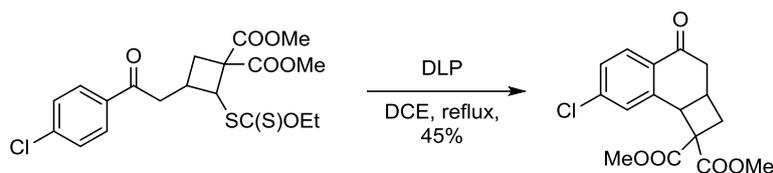
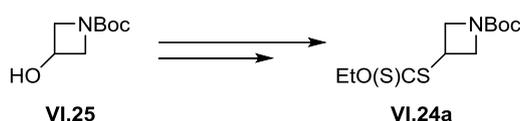


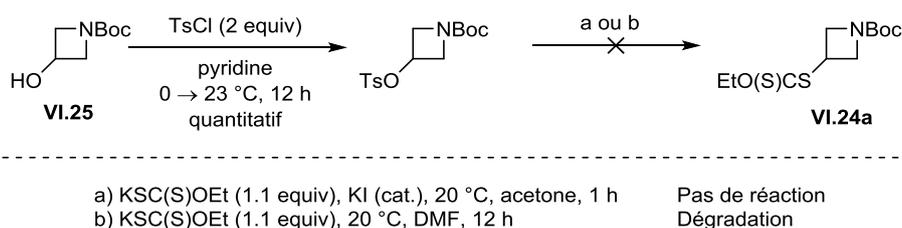
Schéma VI-12 : Cyclisation radicalaire d'un xanthate dérivé de cyclobutane.

En considérant toujours la stabilité, comme précisé plus tôt, l'énergie de dissociation de d'une liaison C-H d'un cyclobutyle a été estimée à 100 kcal/mol, plus élevée qu'un isopropyle (98 kcal/mol) mais du même ordre de grandeur qu'un radical 1-adamantyle (~ 100 kcal/mol).<sup>157,158,159</sup>

Nous avons donc décidé de tester l'addition radicalaire d'un cycle à 4 chaînons sur un noyau hétéroaromatique. Pour cela, nous avons choisi d'utiliser un dérivé d'azétidine pour accéder au xanthate **VI.24a** (Schéma VI-13).

Schéma VI-13 : Xanthate dérivé de d'azétidine (**VI.24**).

En convertissant l'hydroxyazétidine **VI.25** en son dérivé tosylé,<sup>166</sup> la substitution de ce tosylate a été testée par le sel de xanthate **IV.3** (Schéma VI-14). Malheureusement, aucune réaction n'a été observée dans l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'iodure de potassium. En utilisant du DMF comme solvant, le mélange réactionnel s'est dégradé.

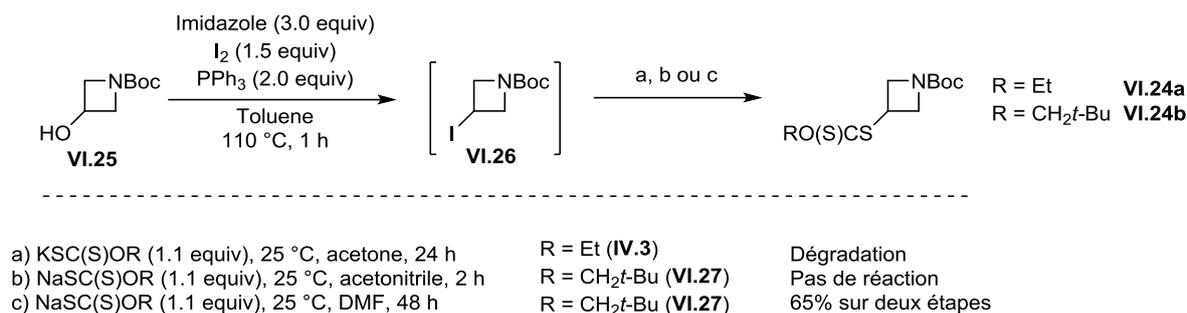
Schéma VI-14 : Tentatives de substitution du tosylate par le sel de xanthate **IV.3**.

Nous avons alors envisagé de changer de groupement partant pour effectuer cette réaction de substitution. La réaction de Garegg-Samuelsson<sup>167</sup> a permis de convertir notre

<sup>166</sup> McDonald, R. I.; Wong, G. W.; Neupane, R. P.; Stahl, S. S.; Landis, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14027–14029.

<sup>167</sup> Garegg, P. J.; Johansson, R.; Ortega, C.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, No. 10, 681.

hydroxyazetidine **VI.25** en son dérivé iodé **VI.26**, suivant un protocole de la littérature.<sup>168</sup> Ce dernier a été engagé dans la réaction de substitution avec le sel de xanthate sans purification intermédiaire (Schéma VI-15). L'utilisation du sel de xanthate d'éthyle **IV.3** a conduit à une dégradation du mélange réactionnel. Nous avons alors opté pour l'utilisation du sel de xanthate de néopentyle **VI.27**, connu au laboratoire pour justement éviter la dégradation lors de la substitution. Même si aucune réaction n'a été observée dans l'acétonitrile, l'utilisation du DMF a permis la formation le xanthate désiré **VI.24b** avec un bon rendement de 65% sur deux étapes.



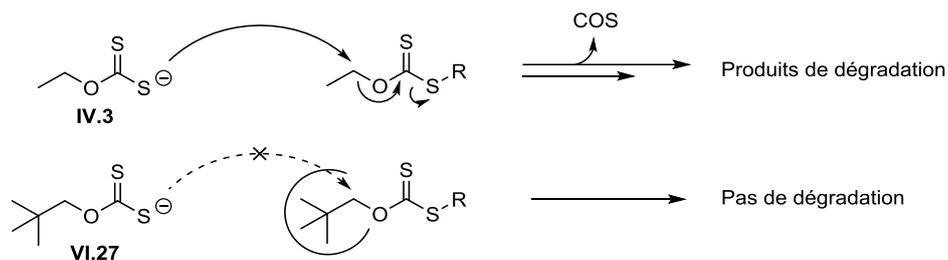
**Schéma VI-15** : Substitution sur un dérivé iodé pour accéder au xanthate **VI.24b**.

En règle générale, aucune de dégradation est observée lors des substitutions par le sel de xanthate d'éthyle **IV.3** dans l'acétone (procédure standard) puisque la substitution est bien plus rapide que la dégradation présentée si après (Schéma VI-16). Le CH<sub>2</sub> du groupement éthyle du xanthate présente une certaine électrophile, et peut donc être attaqué par du sel restant dans le milieu. S'en suit alors une élimination de COS gazeux et la formation du thiol correspondant qui va à son tour induire une décomposition ionique. Ici une dégradation est observée car les substitutions nucléophiles sur les cycles à 4 chaînons sont en général relativement difficiles, à cause de leur géométrie.<sup>169</sup> L'utilisation du sel de xanthate de néopentyle **VI.27** permet d'éviter ces dégradations en protégeant la position CH<sub>2</sub> électrophile grâce aux effets stériques du groupement *tert*-butyle, le tout, sans changer les propriétés radicalaires du xanthate.<sup>170</sup>

<sup>168</sup> Barré, B.; Gonnard, L.; Campagne, R.; Reymond, S.; Marin, J.; Ciapetti, P.; Brellier, M.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6160–6163.

<sup>169</sup> Masson, E.; Leroux, F. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1375–1386.

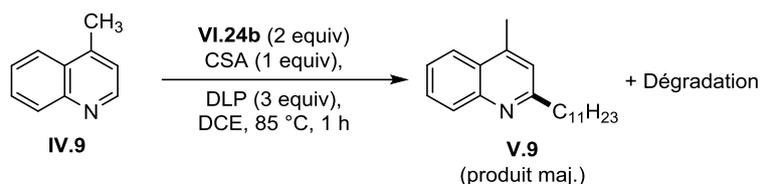
<sup>170</sup> Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *83*, 519–551.



**Schéma VI-16** : la différence entre l'utilisation du sel de xanthate d'éthyle **IV.3** et celui de néopentyle **VI.27** : la protection du xanthate.

Ayant réussi la synthèse d'un xanthate portant un cycle à 4 chaînons, nous avons alors procédé aux essais de son addition sur la lépidine (**IV.9**) et la caféine (**IV.110**) selon le protocole utilisé jusqu'à présent.

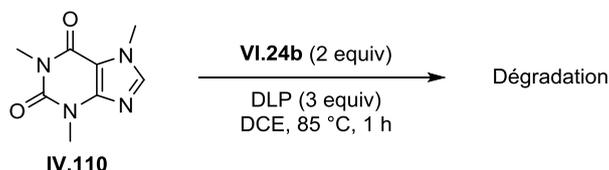
L'addition sur la lépidine (**IV.9**) a conduit majoritairement au produit **V.9**, résultant de l'addition du radical  $C_{11}H_{23}^{\bullet}$  issu de la décomposition thermique du DLP (Schéma VI-17).



**Schéma VI-17** : Essai d'addition du xanthate dérivé d'azétidine **VI.24b** sur la lépidine (**IV.9**).

Dans ce cas, les conditions acides générées par la présence de CSA pourrait avoir induit une déprotection du groupement protecteur *tert*-butoxycarbone que porte l'azote et ainsi relibérer l'amine, assez nucléophile pour réagir sur le groupement xanthate et le dégrader.

Nous avons donc effectué une autre addition, sur la caféine (**IV.110**), qui, même en conditions neutres, est un bon substrat pour l'alkylation radicalaire (Schéma VI-18). Ici encore, une dégradation du mélange réactionnel a eu lieu.

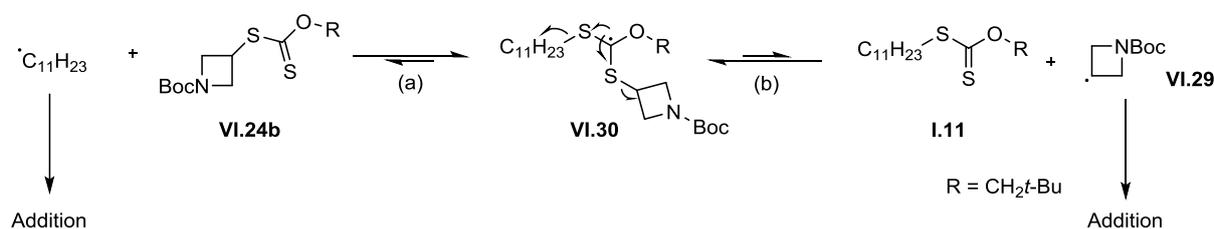


**Schéma VI-18** : Essai d'addition du xanthate dérivé d'azétidine **VI.24b** sur la caféine (**IV.110**).

Le xanthate **VI.24b** semble ne pas être utilisable pour alkyler les composés hétéroaromatiques de manière intermoléculaire. Ce phénomène peut être expliqué par une étude approfondie des énergies de liaisons. En effet, si la liaisons C–H dans un dérivé cyclobutyle a

une énergie de dissociation de 100 kcal/mol, cette valeur est très proche de celle de l'éthyle (101 kcal/mol). Si l'on considère que le radical undécyle ( $C_{11}H_{23}^{\bullet}$ ) est légèrement plus stabilisé que l'éthyle, la longue chaîne entraînant sûrement une faible augmentation de l'hyperconjugaison, l'énergie de dissociation de la liaison C–H du undécyle en position 1 devrait donc être légèrement inférieure à 101 kcal/mol. Cette valeur se rapproche donc de celle d'un cyclobutyle. Il pourrait alors y avoir une compétition entre la génération du radical  $C_{11}H_{23}^{\bullet}$  et le radical désiré **VI.29** (Schéma VI-19).

Le radical tertiaire **VI.30**, résultant de l'attaque du radical  $C_{11}H_{23}^{\bullet}$  sur le xanthate **VI.24b** peut alors fragmenter selon deux voies (la fragmentation selon la liaison C–O est négligée ici, toujours trop haute en énergie). La fragmentation selon la voie (a) régénère le radical  $C_{11}H_{23}^{\bullet}$  et le xanthate **VI.24b**, alors que la fragmentation selon (b) forme le radical d'intérêt **VI.29** et le xanthate de lauroyle **I.11**. Comme la différence de stabilité entre les radicaux  $C_{11}H_{23}^{\bullet}$  et **VI.29** ne semble pas prononcée, l'équilibre ne sera pas déplacé vers la formation d'un radical en particulier. Une quantité non négligeable du radical  $C_{11}H_{23}^{\bullet}$  sera donc reformée et s'additionnera alors sur le composé hétéroaromatique.



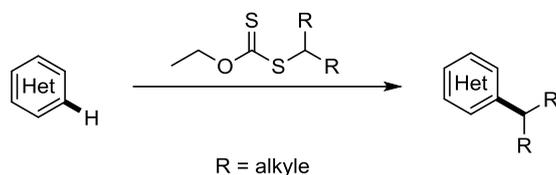
**Schéma VI-19** : Équilibre de formation du radical  $C_{11}H_{23}^{\bullet}$  et **VI.29**.

Ici l'utilisation de DLP ne semble pas être la bonne solution. Un peroxyde générant des radicaux moins stables, comme des radicaux méthyles par l'intermédiaire de peroxydes de *tert*-butyle, pourrait être alors employé pour forcer la formation du radical **VI.29**, la voie (a) se trouvant alors fortement défavorisée.

Une autre solution serait d'augmenter la stabilité du radical **VI.29** par le moyen d'un groupement stabilisateur, et d'ainsi favoriser sa formation vis-à-vis du radical  $C_{11}H_{23}^{\bullet}$ . Encore faut-il trouver un groupement qui soit capable de compenser la déstabilisation due à la géométrie de la molécule.

\*\*\*

Ce dernier chapitre démontre la faisabilité de l'addition intermoléculaire de radicaux secondaires, dont la stabilité est assurée seulement par hyperconjugaison. Nous avons remarqué pendant cette étude une diminution de l'efficacité de la réaction comparée à la *tert*-butylation employée précédemment (voir Chapitre IV). Ayant utilisé les mêmes procédures, une optimisation des conditions pourrait donner de meilleurs résultats. Nous avons aussi fait quelques expériences préliminaires d'addition sur des hétéroaromatiques de produits résultats d'additions radicalaires par transfert de xanthate, ainsi que des introductions de groupements cycloalkyles. Le cas des petits cycles, comme les cycles à 4 chaînons nécessitent un changement de stratégie pour que la réaction soit efficace (Schéma VI-20).



**Schéma VI-20** : Addition de radicaux secondaires sur des composés hétéroaromatiques par la chimie radicalaire des xanthates.

Concernant le travail sur les petits cycles, nous avons émis l'idée un peu plus tôt d'ajouter un groupement stabilisateur directement sur le cycle pour contrecarrer la déstabilisation due à la contrainte géométrique du cyclobutyle. Ce sera l'objet du chapitre suivant, l'étude des radicaux dont la contrainte géométrique est compensée par un groupement stabilisateur.

**PARTIE 2 : ADDITION DE RADICAUX  
STABILISES PAR DES HETEROATOMES ET  
ALKYLATION REGIOSELECTIVE**



La partie précédente a démontré la faisabilité de l'alkylation des composés hétéroaromatiques par la chimie des xanthates avec des radicaux stabilisés uniquement par des effets d'hyperconjugaisons. Or, nous nous sommes confrontés à un problème au moment de l'addition radicalaire de cycles à 4 chaînons. La méthode développée ne permet pas de générer le radical correspondant. Nous avons donc choisi d'ajouter un groupement stabilisateur sur ce cycle pour permettre cette réaction. Ce sera l'objet du chapitre suivant, où la déstabilisation du radical due à sa géométrie sera compensée par un groupement fonctionnel.

Outre ceux présentant des problèmes de géométrie, une autre catégorie de radicaux ont attiré notre attention. Les radicaux primaires ont besoin absolument d'un groupement stabilisateur pour pouvoir être générés par la chimie des xanthates. Or de par sa versatilité en synthèse organique, le groupement dichlorométhyle est un motif intéressant à introduire directement sur des composés hétéroaromatiques. Nous avons donc décidé d'étudier l'addition de ce dernier groupe pour juger de l'efficacité de la chimie des xanthates à effectuer cette réaction avec un radical primaire, uniquement stabilisé par deux atomes de chlore.

Les noyaux imidazoles sont des composés incontournables en chimie médicinale et agrochimie. Leur synthèse et leur fonctionnalisation sont donc un sujet au cœur de ces domaines. Ainsi, dans un dernier chapitre nous évoquerons la possible alkylation régiosélective de composés imidazolés par la chimie radicalaire des xanthates.



**Chapitre VII.**  
**Développement d'un Xanthate Dérivé**  
**du Cyclobutane pour Permettre**  
**l'Addition de Cycles à 4 Chaînes**



## VII.1. Comment compenser la déstabilisation d'un radical due à sa géométrie ?

Nous avons montré plus tôt que l'addition d'un radical du type cyclobutyle nécessite un changement de stratégie si on souhaite l'appliquer aux xanthates. En effet, soit l'utilisation d'un peroxyde générant des radicaux moins stables que les radicaux undécyles, soit en ajoutant au motif cyclobutyle, un groupement stabilisateur des radicaux.

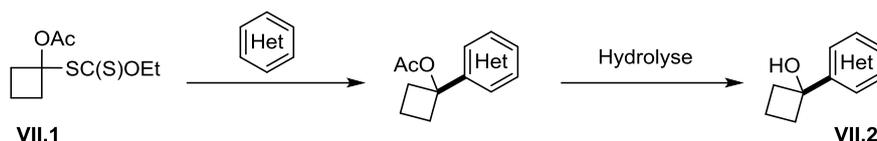
Nous avons choisi la deuxième option pour plusieurs raisons. D'un point de vue réactivité, le potentiel des xanthates est bien exploité quand le radical à engendrer est relativement stabilisé, pour profiter au maximum de l'étape dégénérée qui permet de stocker les radicaux actifs. Plus l'on considère des radicaux déstabilisés, plus les conditions à utiliser seront dures, et plus la réactivité unique des xanthates perdra de sa substance. De plus, d'autres méthodes rapportées dans la littérature permettent facilement d'accéder à cette réaction.<sup>171</sup>

La chimie des xanthates pourrait permettre l'introduction de composés plus élaborés qu'un simple cyclobutyle nu. Il a été montré lors d'une étude concernant les dérivés cyclopropyliques qu'un groupement stabilisateur tels qu'un phthalimide ou un phényle positionné sur le centre radicalaire avait un effet stabilisateur et par conséquent pouvait permettre sa formation par la méthode des xanthates.<sup>172</sup> Nous faisons l'hypothèse ici qu'un simple groupement acétoxy pourrait en faire de même sur un dérivé cyclobutyle. En effet, le xanthate **VII.1** par exemple pourrait permettre l'introduction d'un motif acétoxycyclobutane sur un hétéroaromatique, qui après hydrolyse fournirait l'alcool **VII.2** correspondant. La stabilisation du radical par le groupement acétoxy devrait être suffisante pour compenser la géométrie du cycle à 4 chaînon (Schéma VII-1).

---

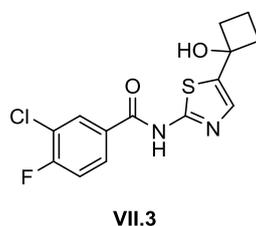
<sup>171</sup> Pour une liste non exhaustive de quelques exemples, voir : (a) Matsui, J. K.; Primer, D. N.; Molander, G. A. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3512–3522. (b) Molander, G. A.; Colombel, V.; Braz, V. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1852–1855. (c) Nuhant, P.; Oderinde, M. S.; Genovino, J.; Juneau, A.; Gagné, Y.; Allais, C.; Chinigo, G. M.; Choi, C.; Sach, N. W.; Bernier, L.; Fobian, Y. M.; Bundesmann, M. W.; Khunte, B.; Frenette, M.; Fadeyi, O. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 1–6. (d) Duncton, M. A. J.; Estiarte, M. A.; Johnson, R. J.; Cox, M.; O'Mahony, D. J. R.; Edwards, W. T.; Kelly, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6354–6357. (e) Sun, A. C.; McClain, E. J.; Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. *J. Org. Lett.* **2018**, *20*, 3487–3490.

<sup>172</sup> (a) Heinrich, M. R.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4969–4972. Pour une étude sur l'effet d'un groupement phényle sur la stabilisation d'un radical cyclopropyle, voir : (b) Fattahi, A.; Lis, L.; Kass, S. R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9175–9179.



**Schéma VII-1 :** Xanthate **VII.1** et la possibilité d'incorporer un motif cyclobutanol sur des hétéroaryles.

Très peu de méthodes, hormis la métallation d'un cycle hétéroaromatique et sa subséquente attaque sur la cyclobutanone,<sup>173</sup> existent pour effectuer l'introduction directe de ce groupe. Or, il a été rapporté récemment,<sup>174</sup> dans le cadre d'une étude sur le traitement de l'atrophie musculaire spinale, que le candidat **VII.3** portant un motif cyclobutanol avait une très bonne stabilité et solubilité, ainsi qu'une des plus faibles concentrations efficaces médianes (EC<sub>50</sub>) parmi les analogues testés (Schéma VII-2).



**Schéma VII-2 :** Candidat potentiel pour le traitement de l'atrophie musculaire spinale comportant un motif cyclobutanol.

Le développement d'un xanthate tel que **VII.1** permettrait alors d'introduire très facilement ce groupe sur des noyaux hétéroaromatiques dans des conditions beaucoup plus douces que celles utilisées pour les métallations, et ainsi fournir une nouvelle méthode d'accès à ces composés relativement peu représentés.

Pour reprendre l'étude des effets des différents groupements en position 2 d'une pyridine, si l'on considère cette fois-ci le motif cyclobutanol, on observe une augmentation de la masse molaire de 70 g/mol et un  $\Delta\text{LogP}$  de +0.44. La solubilité quant à elle diminue un peu ( $\Delta\text{LogS} = -0.17$ ) mais la tPSA augmente de 20.2 Å<sup>2</sup> grâce à la présence de l'alcool, le tout par rapport à la pyridine nue.<sup>175</sup>

<sup>173</sup> Pour quelques exemples d'introduction directe d'un groupement cyclobutanol, se référer à (a) Meshkovaya, V. V.; Yudashkin, A. V.; Klimochkin, Y. N. *Dye. Pigment.* **2015**, *113*, 435–446. (b) Subota, A.; Grygorenko, O.; Valter, Y.; Tairov, M.; Artamonov, O.; Volochnyuk, D.; Ryabukhin, S. *Synlett* **2014**, *26*, 408–411. (c) Revesz, L.; Di Padova, F. E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Wolf, R.; Zimmerlin, A. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2109–2112. (d) WO2016142310. (e) US2015274720. (f) WO2014176210.

<sup>174</sup> Rietz, A.; Li, H.; Quist, K. M.; Cherry, J. J.; Lorson, C. L.; Burnett, B. G.; Kern, N. L.; Calder, A. N.; Fritsche, M.; Lusic, H.; Boaler, P. J.; Choi, S.; Xing, X.; Glicksman, M. A.; Cuny, G. D.; Androphy, E. J.; Hodgetts, K. J. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 4594–4610.

<sup>175</sup> Propriétés estimées par le logiciel Chemdraw (Cambridgesoft, PerkinElmer)

Au regard de ces propriétés et du challenge synthétique, nous avons décidé de mettre au point une synthèse du xanthate **VII.1** et d'étudier son addition sur des cycles hétéroaromatiques.

## VII.2. Xanthates et acétoxcyclobutylations

### VII.2.1. Préparation d'un xanthate d'acétoxcyclobutyle

Pour la préparation du xanthate **VII.1** nous nous sommes inspirés d'un travail effectué au laboratoire<sup>176</sup> et simultanément par le groupe de Kim.<sup>177</sup>

L'accès aux xanthates  $\alpha$ -acétoxylés **VII.4** a été décrit par substitution sur un composé halogéné  $\alpha$ -acétoxylé **VII.5** avec le sel de xanthate correspondant **IV.3**. Le dérivé **VII.5** quant à lui est obtenu par une réaction décrite par Neuenschwander en partant de l'aldéhyde **VII.6** correspondant (Schéma VII-3).<sup>178</sup> Le chlorure d'acyle, après activation par le chlorure de zinc permet une attaque de l'aldéhyde **VII.6**. Après une migration de l'anion chlorure, le dérivé **VII.5** est obtenu. La difficulté de cette réaction réside dans les équilibres de la réaction, suivant les substrats, ces derniers peuvent être plus déplacés en faveur des produits de départ ou d'arrivée.

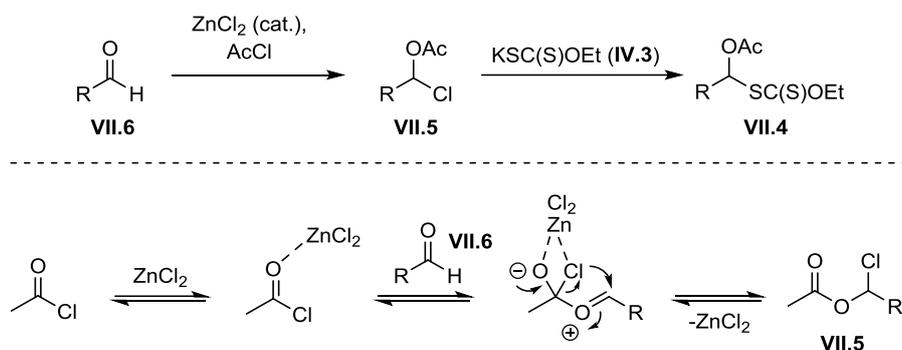


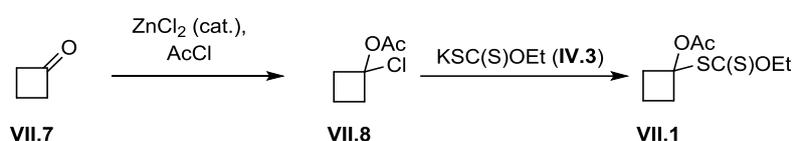
Schéma VII-3 : Approche des xanthate  $\alpha$ -acétoxylés.

<sup>176</sup> (a) Bagal, S.; Tournier, L.; Zard, S. *Synlett* **2006**, 2006, 1485–1490. (b) Tournier, L. *These de doctorat*, Ecole Polytechnique, **2005**.

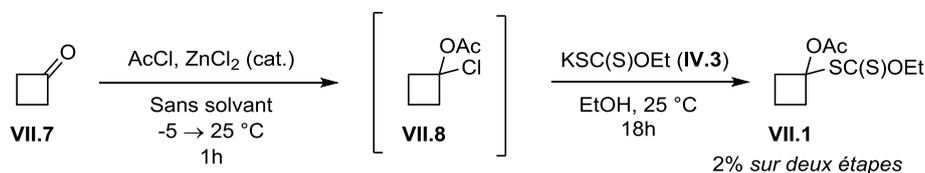
<sup>177</sup> Lee, J. Y.; Kim, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27, 189.

<sup>178</sup> (a) Kyburz, R.; Schaltegger, H.; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 1037–1046. (b) Neuenschwander, M.; Bigler, P.; Christen, K.; Iseli, R.; Kyburz, R.; Mohle, H. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 2047–2058. (c) Bigler, P.; Mühle, H.; Neuenschwander, M. *Synthesis* **1978**, 1978, 593–594. (c) Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta* **2015**, 98, 899–912.

Cette méthode a été utilisée plusieurs fois pour obtenir les xanthates **VII.4** à partir des aldéhydes **VII.6**, mais, bien que l'accès aux analogues halogénés ait été décrit, les cétones ont été très peu exploitées avec la chimie des xanthates. Dans notre cas, la cyclobutanone **VII.7**, relativement bon marché,<sup>179</sup> peut être convertie en son dérivé  $\alpha$ -chloroacétoxylé **VII.8** par la méthode de Neuenschwander et la substitution du chlore par le sel de xanthate **IV.3** fournirait alors le xanthate **VII.1** correspondant (Schéma VII-4). On profite ici de la géométrie de la cyclobutanone : un carbone  $sp^3$  permet une diminution de la contrainte stérique de ce cycle, la réaction convertissant un centre  $sp^2$  en  $sp^3$ , les déplacements d'équilibres sont en faveur du composé chloré **VII.8**.

Schéma VII-4 : Plan de synthèse du xanthate **VII.1**.

En adaptant les procédures existantes, nous avons effectué la synthèse du xanthate **VII.1** à partir de la cyclobutanone **VII.7**, sans isoler l'intermédiaire chloré **VII.8**. Le xanthate **VII.1** a alors été obtenu avec un rendement très faible de 2% sur les deux étapes (Schéma VII-5).

Schéma VII-5 : Première synthèse du xanthate **VII.1**.

Pour tenter d'optimiser cette réaction, nous avons décidé d'isoler et purifier l'intermédiaire **VII.8** avant d'effectuer la substitution du chlore par le sel de xanthate (Tableau VII-1).

En reprenant les conditions utilisées lors du premier essai (Entrée 1), après 3 h de réaction à température ambiante, une analyse RMN indiqua une très faible conversion de la cyclobutanone **VII.7** en dérivé chloré **VII.8**. Lors de la tentative de purification par distillation, une dégradation a été observée, sans doute à cause de la température trop élevée de distillation. Une autre méthode proposée par Neuenschwander utilise cette fois-ci le trichlorure

<sup>179</sup> 58 £/25 g chez Fluorochem (Consulté le 19/06/2018)

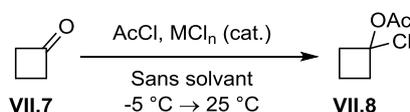
d'aluminium comme catalyseur pour la réaction, acide de Lewis plus fort que le chlorure de zinc.<sup>180</sup>

Cette nouvelle méthode a permis d'avoir, dès 3 heures de réaction, un ratio **VII.7/VII.8** de 4:5. Laisser la réaction se faire pendant 4 jours permet d'obtenir un excellent ratio de 2:8 en faveur du produit chloré **VII.8**. Cette fois ci, la distillation, conduite à plus faible température, a permis de récupérer le composé désiré avec un rendement de 43%. Cette valeur paraît relativement faible au regard du ratio **VII.7/VII.8** obtenu pour cette réaction. Il nous a fallu donc abaisser encore la température de distillation (Entrée 2).

Ajouter 2 équivalents de chlorure d'acétyle a permis d'obtenir un ratio **VII.7/VII.8** aussi bon en 18h qu'après 4 jours avec un seul équivalent de chlorure d'acyle. Un excellent rendement de 81% a été obtenu après une distillation à 30 °C sous 0.7 mbar (Entrée 3).

En réitérant cette réaction sur plus grosse échelle (8 g) et en utilisant 2.5 équivalents de chlorure d'acétyle, au bout de 18h, un ratio **VII.7/VII.8** de 1:9 a été mesuré, puis, après distillation, le composé **VII.8** a été isolé avec un rendement de 79% (Entrée 4).

**Tableau VII-1 : Accès à l'acétate de 1-chlorocyclobutyle **VII.8**.**



<i>Entrée</i>	<i>Conditions</i>	<i>VII.7/VII.8</i> ( <i>RMN</i> )	<i>Distillation</i>	<i>Rendement</i>
<b>1</b>	AcCl (1 equiv), ZnCl <sub>2</sub> (cat.)	9:1 (3 h)	65 °C, 16 mbar	Dégradation
<b>2</b>	AcCl (1 equiv), AlCl <sub>3</sub> (cat.)	4:5 (3 h) 2:8 (4 jours)	45 °C, 3 mbar	43%
<b>3</b>	AcCl (2 equiv), AlCl <sub>3</sub> (cat.)	2:8 (18 h)	30 °C, 0.7 mbar	81%
<b>4</b>	AcCl (2.5 equiv), AlCl <sub>3</sub> (cat.)	1:9 (18 h)	30 °C, 0.7 mbar	79%

Ayant à présent une méthode efficace pour obtenir l'acétate de 1-chlorocyclobutyle (**VII.8**), nous nous sommes ensuite intéressés à la substitution nucléophile par le sel de xanthate **IV.3** sur ce dernier composé. Plusieurs solvants ont été utilisés (acétone, acétonitrile, éther diéthylique, isopropanol, éthanol) mais il semblerait que, d'après une analyse qualitative par

<sup>180</sup> Hilt, G.; Pünner, F.; Möbus, J.; Naseri, V.; Bohn, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 5962–5966.

CCM, l'éthanol soit le meilleur candidat pour cette substitution nucléophile supposée monomoléculaire (Schéma VII-6).

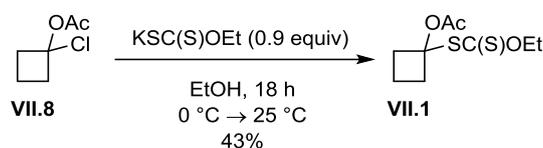


Schéma VII-6 : Substitution nucléophile pour obtenir le xanthate **VII.1**.

Cependant, le rendement reste relativement faible et une réaction secondaire donnant un sous-produit, identifié comme étant le composé éthylé **VII.9** a été observé. Sa formation peut être expliquée par l'attaque d'une molécule d'éthanol sur le dérivé chloré **VII.8**, qui, après expulsion de l'acétate, permet l'attaque du sel de xanthate. Deux voies sont possibles : soit la voie (a) qui donne le composé **VII.9**, ou la voie (b) qui donne la cyclobutanone **VII.7** et le xanthate de diéthyle **VII.10**, dont la formation expliquerait la forte odeur du mélange réactionnel (Schéma VII-7).

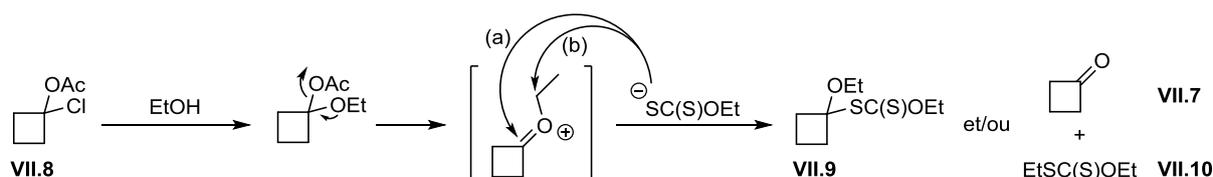


Schéma VII-7 : Mécanisme de dégradation possible du mélange réactionnel lors de la synthèse du xanthate **VII.1**.

Le sel de xanthate est introduit en défaut dans la réaction pour éviter d'autres types de dégradation encore, tels que ceux présentés lors de la synthèse du xanthate d'azétidine **VI.24b** qui pourrait avoir lieu ici aussi. La poursuite de l'étude de cette réaction est donc nécessaire, en changeant le solvant, par exemple pour l'acide acétique qui est moins nucléophile et donc favoriserait la substitution par le sel selon une  $\text{S}_{\text{N}}1$  plutôt que les dégradations présentées ci-dessus.

Nous avons cependant réitéré la réaction dans les conditions précédentes sur une échelle de 6 g, fournissant le xanthate désiré **VII.1** avec un rendement de 31%, pour pouvoir tester son comportement pendant les additions sur des composés hétéroaromatiques.

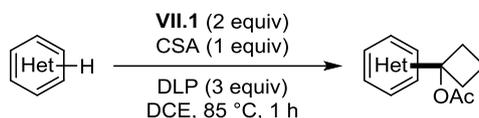
## VII.2.2. Acétoxycyclobutylation d'hétéroaryles

Nous avons procédé, en utilisant la méthode développée lors des *tert*-butylations, à l'addition du xanthate **VII.1** sur quelques hétéroaromatiques pour estimer l'efficacité de cette réaction (Tableau VII-2).

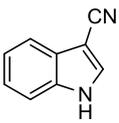
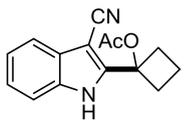
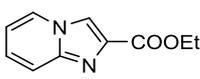
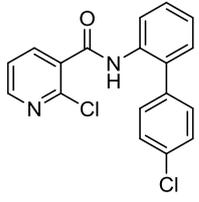
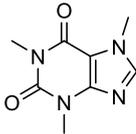
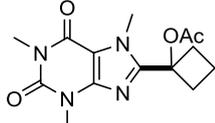
Les premiers résultats indiquent que la réaction est possible et semble applicable à différents hétéroaryles. Cette dernière a été fructueuse sur la lépidine **IV.9**, la pyrazine **IV.82** ainsi que la quinoxaline **IV.103**, sur l'indole **IV.97** et la caféine **IV.110**, donnant les composés **VII.11**, **VII.12**, **VII.13**, **VII.14** et **VII.15**. Les rendements obtenus, à part pour l'indole **VII.14**, sont modestes, mais permettent tout de même l'accès à des structures dont la synthèse par la chimie organométallique serait difficile à concevoir.

Etrangement, une dégradation a été observée avec la pyrazine et aucune réaction n'a été observée sur le boscalide **IV.12** alors qu'ils avaient tous deux fourni d'excellents résultats lors de la *tert*-butylation.

Tableau VII-2 : Quelques exemples d'addition du motif acétoxycyclobutyle sur des composés hétéroaromatiques.



Substrats	Produits (rendements)	Substrats	Produits (rendements)
 IV.9	 VII.11 (50%)	 IV.82	 VII.12 (38%) <sup>b</sup> IV.82/VII.12 1:1 <sup>a</sup>
 IV.103	 VII.13 (42%) <sup>b</sup>	 IV.78	Dégradation

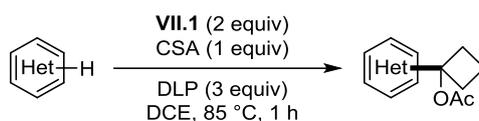
 <p><b>IV.97</b></p>	 <p><b>VII.14</b> (84%)<sup>b</sup></p>		Dégradation
 <p>Boscalid <b>IV.12</b></p>	Pas de réaction	 <p><b>IV.110</b></p>	 <p><b>VII.15</b> (63%) <b>IV.110/VII.15</b> 3:7<sup>a</sup></p>

(a) Ratio déterminé par RMN du mélange brut. (b) Sans CSA

Dans le but d'obtenir rapidement un tour d'horizon des substrats permettant la réaction, nous avons lancé sur petite échelle plus d'une quinzaine de réactions, dont les mélanges ont été analysés par HPLC-MS. Dans le Tableau VII-3 sont reportés les résultats qualitatifs de cette analyse : les substrats dont le produit d'acétoxybutylation a été détecté, et ceux où la réaction n'a pas eu lieu ou une dégradation est survenue.

En général, les substrats qui ont permis la *tert*-butylation ont réagi dans les conditions d'acétoxybutylation, sauf pour l'azoxystrobine **IV.14** ou le dérivé de guanosine **IV.118** qui eux n'ont pas été convertis pour des raisons encore obscures à ce stade de l'étude.

**Tableau VII-3 :** Analyse qualitative de la faisabilité de la réaction d'addition radicalaire sur divers hétéroaromatiques.



Substrats qui ont donné lieu à la réaction d'addition	Substrats qui n'ont donné aucune réaction ou une dégradation
<p>IV.7, IV.34<sup>a</sup>, IV.39, IV.54<sup>b</sup>, IV.58, IV.60, IV.64, IV.69, IV.75, IV.93, IV.100<sup>b</sup>, IV.114<sup>a</sup></p>	<p>IV.13, IV.14, IV.88<sup>b</sup>, IV.118, IV.95</p>

(a) 2 équivalents de CSA ajoutés. (b) Sans CSA

En somme, la réaction à l'air assez générale et tolère beaucoup d'hétérocycles portant des groupements variés. Cependant les études quantitatives nous montrent que les rendements restent assez modestes pour la plupart. Peut-être faudrait-il essayer d'autres conditions d'alkylation pour tenter de rendre plus efficace cette addition.

Ce projet est toujours en cours d'étude, aussi bien pour la partie concernant la préparation du xanthate **VII.1** que son addition sur des hétéroaromatiques.

## VII.2.3. Additions sur des oléfines

Une fois n'est pas coutume, maintenant que nous avons prouvé la capacité de ce xanthate **VII.1** à fonctionnaliser des composés hétéroaromatiques, nous nous sommes intéressés à la faisabilité de son addition sur des oléfines. Pour le moment, l'acétate d'allyle et le MIDA boronate de vinyle **VII.16** ont été testés (Schéma VII-8).

Un bon rendement d'environ 70% a été obtenu pour le composé **VII.17** par addition sur l'acétate d'allyle, mais l'addition sur le MIDA boronate de vinyle **VII.16** a donné une réaction plus modeste, où l'adduit **VII.18** a été isolé avec un rendement de 37%.

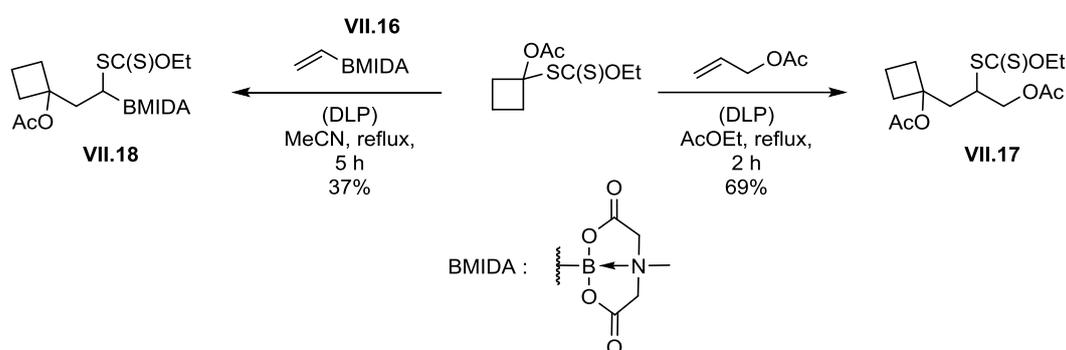


Schéma VII-8 : Additions du xanthate **VII.1** sur deux oléfines.

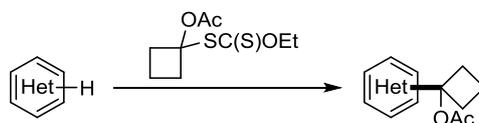
La faisabilité des additions sur les oléfines ouvre la possibilité d'appliquer les études déjà effectuées sur les xanthates  $\alpha$ -acétoxylés sur ce substrat cyclobutyle telles que la formation de diènes ou de lactones  $\delta$ -insaturées,<sup>176</sup> ou encore d'énones trifluorométhylées,<sup>181</sup> par exemple.

\*\*\*

Dans ce chapitre, nous avons réussi à compenser la déstabilisation d'un radical à cause de sa géométrie par un groupement acétoxy. Cela nous a permis de proposer une nouvelle méthode pour introduire un motif cyclobutanol sur des composés hétéroaromatiques, se délestant ainsi des inconvénients que peut présenter la chimie organométallique pour faire cette transformation. Nous avons effectué quelques additions sur des hétéroaromatiques et oléfines

<sup>181</sup> (a) Anthore-Dalio L. *These de doctorat*, Ecole Polytechnique, 2016. (b) Anthore, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* 2015, 17, 3058–3061.

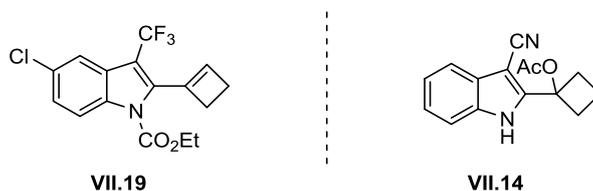
présageant une bonne tolérance envers la diversité des structures fonctionnalisables (Schéma VII-9).



**Schéma VII-9** : Acétoxycyclobutylation de noyaux hétéroaromatiques par la chimie radicalaire des xanthates.

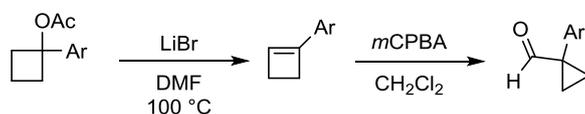
Ce projet est encore en cours de développement, pour l'étude du champ d'hétéroaromatiques et d'oléfines fonctionnalisables, mais aussi pour la modification du groupement acétoxycyclobutyle après son addition.

Par exemple, une élimination du groupement acétate permettrait d'obtenir le cyclobutène correspondant. Compte tenu des difficultés qu'a rencontré le groupe de Košmrlj pour synthétiser l'indole **VII.19**,<sup>182</sup> analogue de l'efavirenz, et sa forte ressemblance avec notre exemple **VII.14**, l'élimination de l'acétate pourrait donner un nouvel accès très simple à cette famille de composés (Schéma VII-10).



**Schéma VII-10** : Comparaison de l'indole décrit par le groupe de Košmrlj et du produit d'addition **VII.14**.

Un autre exemple repose sur le travail du groupe de Vivie-Riedle et Didier qui ont converti des dérivés de cyclobutènes attachés à des aromatiques en cyclopropyle cétones (ou aldéhydes) correspondantes (Schéma VII-11).<sup>183</sup>



**Schéma VII-11** : Conversion du motif acétoxycyclobutyle en cyclopropyl carbaldehyde selon la méthode du groupe de Vivie-Riedle et Didier.

<sup>182</sup> Gazvoda, M.; Krivec, M.; Časar, Z.; Košmrlj, J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2486–2493.

<sup>183</sup> Baumann, A. N.; Schüppel, F.; Eisold, M.; Kreppel, A.; de Vivie-Riedle, R.; Didier, D. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4905–4921.

Ces deux exemples montrent que l'introduction d'un groupement acétoxycyclobutyle ne trouve pas seulement son intérêt dans l'accès aux cyclobutanols correspondants, mais aussi dans la préparation de nouvelles structures, présentant une complexité certaine, et dont la synthèse par d'autres méthodes est loin d'être évidente.

Pour finir, ce travail effectué avec un dérivé cyclobutyle, pourra être transposé aux hétérocycles tels que les azétidines ou les oxétanes correspondantes.

Dans le prochain chapitre, nous allons nous intéresser à un groupement sensiblement différent : l'introduction d'un motif dichlorométhyle.

**Chapitre VIII.**  
**Synthèse d'un Xanthate de S-**  
**dichlorométhyle et ses Applications**



## VIII.1. De la cyanation directe d'hétéroaryles au motif dichlorométhyle.

### VIII.1.1. Origines du projet

L'idée d'incorporer un motif dichlorométhyle sur des noyaux hétéroaromatiques trouve son origine dans la volonté de développer une nouvelle voie de cyanation d'hétérocycles aromatiques par la chimie des xanthates.

La cyanation directe de composés hétéroaromatiques est assez bien représentée dans la littérature,<sup>184</sup> mais ces méthodes nécessitent en général l'utilisation de sels de cyanure en quantité stœchiométrique et le champ d'application est en partie restreint aux composés aromatiques et hétéroaromatiques relativement riches en électrons.

Appliquer directement une méthode de cyanation radicalaire par la chimie des xanthates est malheureusement impossible. Le radical nitrile étant un radical sp, il est beaucoup trop instable pour être généré par la méthode des xanthates.<sup>185</sup>

Pour surmonter ce problème, nous avons choisi d'étudier l'addition d'un groupement pouvant être un précurseur d'un motif cyano par la chimie des xanthates : la fonction dichlorométhyle.

Cette idée a été inspirée des travaux de Reimer et Tiemann, datant de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, sur la formylation des phénols.<sup>186</sup> Cette réaction repose sur l'introduction d'un groupement dichlorométhyle par l'intermédiaire d'un dichlorocarbène **VIII.1** sur le phénol **VIII.2**, qui, après hydrolyse donne l'aldéhyde **VIII.3** correspondant (Schéma VIII-1).

---

<sup>184</sup> Pour quelques exemples de cyanation directe catalysée par des métaux ou non, se référer à : (a) Li, J.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3635–3638. (b) Shu, Z.; Ji, W.; Wang, X.; Zhou, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2186–2189. (c) Okamoto, K.; Watanabe, M.; Murai, M.; Hatano, R.; Ohe, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3127. (d) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2517–2519. (e) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2517–2519.

<sup>185</sup> (a) voir paragraphe I.3 (b) Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263.

<sup>186</sup> Cette réaction est d'ailleurs couramment appelée la réaction de Reimer-Tiemann. Pour plus d'informations, voir (a) Reimer, K. *Ber. der Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, *9*, 423–424. (b) Reimer, K.; Tiemann, F. *Ber. der Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, *9*, 824–828. (c) Wynberg, H.; Meijer, E. W. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **1982**; pp 1–36.

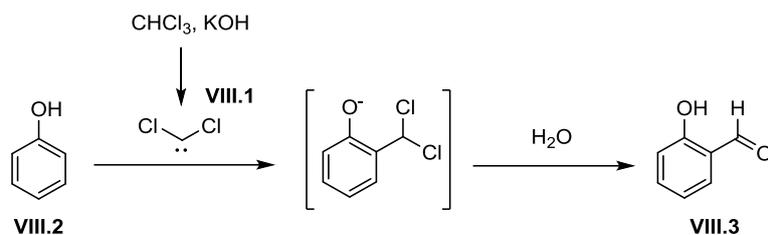


Schéma VIII-1 : Schéma général de la réaction de Riemer-Tiemann.

Introduire un groupement dichlorométhyle sur un composé hétéroaromatique pourrait alors donner un accès privilégié à l'aldéhyde aromatique **VIII.3** correspondant. Cet aldéhyde pourrait alors être converti en nitrile **VIII.4**, après déshydratation de l'oxime formée par condensation de l'hydroxylamine sur l'aldéhyde,<sup>187</sup> ou par oxydation en présence d'ammoniaque et d'iode,<sup>188</sup> par exemple. Cette méthode, en plus de proposer un nouvel accès aux composés nitrilés, pourrait aussi être considérée comme une nouvelle formylation radicalaire<sup>189</sup> de composés hétéroaromatiques, venant compléter les méthodes telles que les réactions de Gattermann-Koch et Vilsmeier-Haack,<sup>190</sup> difficiles à réaliser sur des substrats hétéroaromatiques électron-déficients.<sup>191</sup> Si l'on considère la réduction du groupement dichlorométhyle,<sup>192</sup> nous pourrions aussi obtenir un nouvel accès au composé méthylé **VIII.5**, ajoutant une pierre à l'édifice de la méthylation radicalaire d'hétéroaryles.<sup>193</sup>

<sup>187</sup> (a) Coşkun, N. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1625–1630. (b) Wan, Z.; Yan, H.; Hall, R. F.; Lin, X.; Livia, S.; Respondek, T.; Widdowson, K. L.; Zhu, C.; Callahan, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 370–372. (c) Tamami, B.; Kiasat, A. R. *J. Chem. Res.* **1999**, 444–445.

<sup>188</sup> (a) Iida, S.; Togo, H. *Synlett* **2008**, 1639–1642. (b) Ushijima, S.; Togo, H. *Synlett* **2010**, *2010*, 1562–1566. (c) Talukdar, S.; Hsu, J. L.; Chou, T. C.; Fang, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1103–1105.

<sup>189</sup> Pour un exemple de formylation radicalaire par la méthode de Minisci, voir : Giordano, C.; Minisci, F.; Vismara, E.; Levi, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 536–537.

<sup>190</sup> (a) Gattermann, L.; Koch, J. A. *Ber. der Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 1622–1624. (b) Kantlehner, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, No. 14, 2530–2546. (c) Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Ltd: San Diego, CA, USA, **2014**.

<sup>191</sup> Murakami, K.; Yamada, S.; Kaneda, T.; Itami, K. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9302–9332.

<sup>192</sup> Zard, S. *Synlett* **2009**, *2009*, 333–353.

<sup>193</sup> Pour quelques exemples de méthylation directe et indirecte de composés hétéroaromatiques, se référer à (a) Huang, Q.; Zard, S. *Z. Org. Lett.* **2018**, *20*, 1413–1416. (b) Huang, Q. *These de doctorat*, Ecole Polytechnique, **2017**. Et les références qui y sont cités (c) Duncton, M. A. *J. Medchemcomm* **2011**, *2*, 1135. (d) Li, Y.; Yan, T.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10476–10480. (e) Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546–576. (f) DiRocco, D. A.; Dykstra, K.; Krska, S.; Vachal, P.; Conway, D. V.; Tudge, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4802–4806. (g) Jin, J.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, 2–5. (h) Jones-Mensah, E.; Karki, M.; Magolan, J. *Synthesis* **2016**, *48*, 1421–1436. (i) Gui, J.; Zhou, Q.; Pan, C.-M.; Yabe, Y.; Burns, A. C.; Collins, M. R.; Ornelas, M. A.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4853–4856.

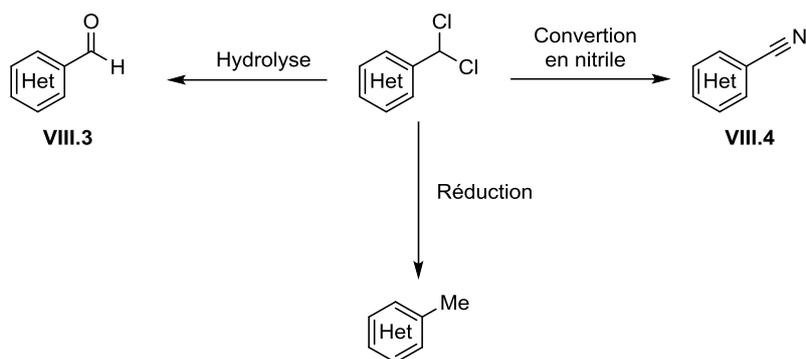


Schéma VIII-2 : Quelques exemples de transformation d'un groupement dichlorométhyle aromatique.

Les importantes applications qui pourraient être potentiellement réalisées en introduisant ce groupement dichlorométhyle sur des composés hétéroaromatiques, nous ont donc poussé à étudier la synthèse d'un tel xanthate ainsi que son addition radicalaire sur un hétéroaryle.

### VIII.1.2. Introduire un groupement dichlorométhyle sur des cycles hétéroaromatiques

Quelques méthodes ont été rapportées pour introduire un motif dichlorométhyle sur des composés aromatiques et hétéroaromatiques. Le travail pionnier de l'équipe de McBee en 1971,<sup>194</sup> repris un peu plus tard par l'équipe d'Owczarczyk, montre la faisabilité de la dichlorométhylation ionique de noyaux aromatiques nitrés.<sup>195</sup> Cette méthode consiste en la déprotonation du chloroforme par le *tert*-butylate de potassium, à basse température, pour générer l'anion trichlorométhyle **VIII.6**. L'addition de ce dernier sur un aromatique nitré est beaucoup plus rapide que son  $\alpha$ -élimination à cette température, le dichlorocarbène n'est donc pas impliqué dans cette réaction. Après élimination d'HCl et protonation, le dérivé dichlorométhylé **VIII.7** est obtenu (Schéma VIII-3).

<sup>194</sup> McBee, E. T.; Hodgins, T.; Wesseler, E. P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2907–2909.

<sup>195</sup> (a) Owczarczyk, Z.; Młkosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3021–3022. (b) Makosza, M.; Owczarczyk, Z. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5094–5100. Pour quelques applications et développements de la réaction, voir : (c) Ellis, D. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 963–975. (d) Andreassen, E. J.; Bakke, J. M.; Sletvold, I.; Svendsen, H. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2671.

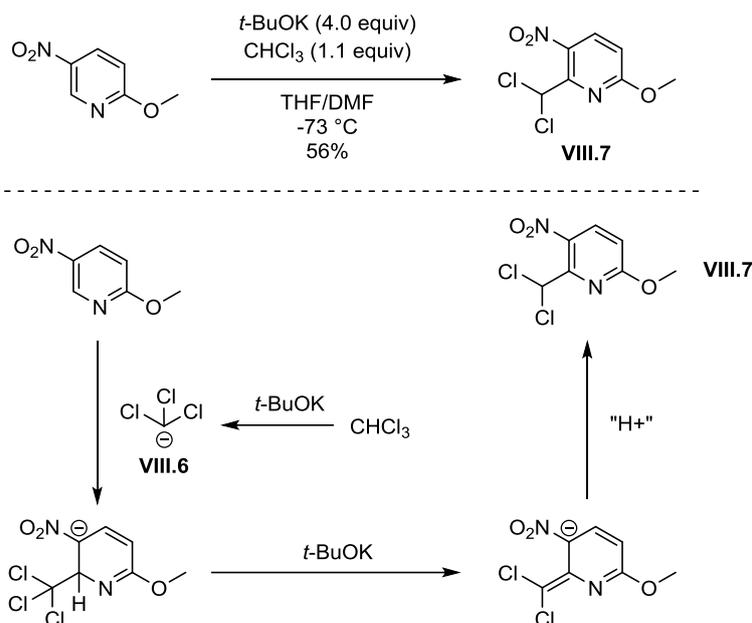


Schéma VIII-3 : Approche de l'équipe d'Owczarczyk pour l'introduction d'un motif dichlorométhyle.

D'autres méthodes, basées sur des stratégies différentes, ont été développées. Par exemple, une cycloaddition du dichlorocétène sur un oxyde de pyridinium suivie d'une fragmentation décarboxylante, ou encore l'utilisation de tétrachlorure de carbone en présence d'un catalyseur de fer.<sup>196</sup>

### VIII.1.3. Vers un nouvel accès aux xanthates dichlorométhylés.

#### VIII.1.3.1. Un xanthate déjà décrit dans la littérature

En 2014, l'équipe de Dumeunier, chez Syngenta, a rapporté un nouvel accès original aux xanthates *S*-di et *S*-trichlorométhylés dont la préparation intuitive par décarbonylation de l'acyle xanthate, lui-même obtenu à partir du chlorure d'acyle correspondant, n'avait donné aucun résultat.<sup>197</sup> Cette méthode exploite la réaromatisation du toluène comme force motrice, connue sous le nom du réarrangement de von Auwers.<sup>198</sup>

Pour obtenir le xanthate **VIII.8**, l'équipe de Syngenta a réduit le dérivé **VIII.9** en l'alcool **VIII.10**, lui-même transformé en dérivé bromé **VIII.11** par action du tribromure de phosphore.

<sup>196</sup> (a) Katagiri, N.; Niwa, R.; Furuya, Y.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **1983**, *31*, 1833–1841. (b) Khusnutdinov, R. I.; Baiguzina, A. R.; Mukminov, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 706–708.

<sup>197</sup> Dumeunier, R.; Huber, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4410–4414.

<sup>198</sup> Auwers, K. V.; Jülicher, W. *Ber. der Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, *55*, 2167–2191.

Une substitution sur le carbone bromé par le sel de xanthate **VIII.12** permet d'accéder le précurseur **VIII.13**, qui après réaromatisation donne du toluène et fournit le xanthate **VIII.8** (Schéma VIII-4). Cette technique permet l'obtention du xanthate désiré avec un rendement global entre 15 et 40%.

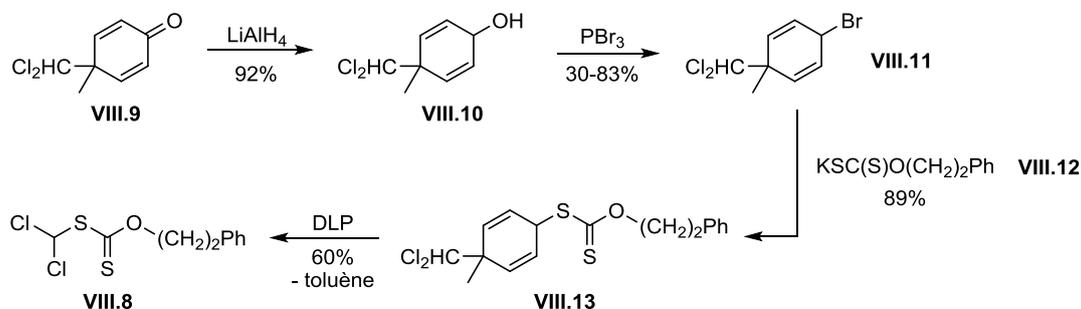


Schéma VIII-4 : Approche de l'équipe de Dumeunier au xanthate **VIII.8**.

Cette dernière étape, radicalaire, est assez élégante et permet de forcer la formation du radical dichlorométhyle. Après initiation par le DLP, le radical **VIII.14** fragmente pour donner du toluène et le radical dichlorométhyle **VIII.15** qui va propager la chaîne radicalaire en attaquant une molécule du dérivé **VIII.13**, relarguant le xanthate **VIII.8** et un radical **VIII.14** (Schéma VIII-5).

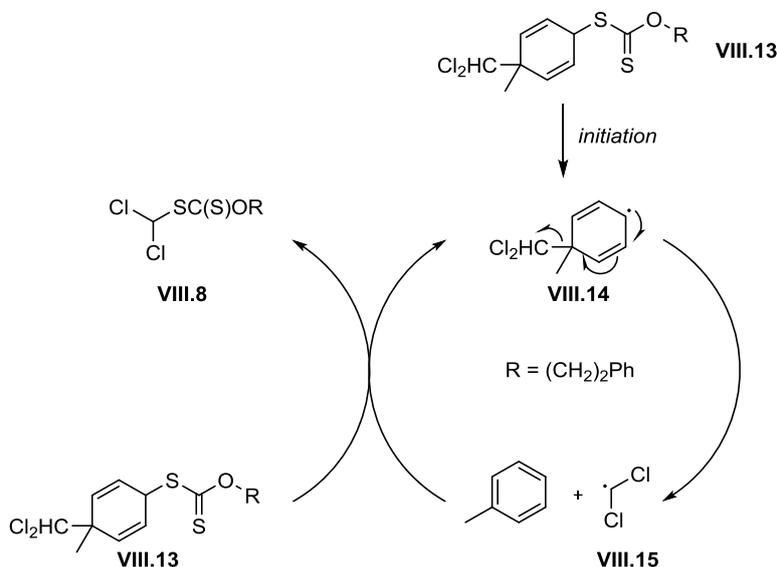


Schéma VIII-5 : Mécanisme du réarrangement de von Auwers appliqué à sa synthèse du xanthate **VIII.8**.

Ce xanthate a ensuite été engagé dans des réactions d'addition radicalaire sur des oléfines avec succès, cependant l'addition sur des noyaux hétéroaromatiques n'ont pas à notre connaissance été testées.

Bien que cette voie réactionnelle repose sur une méthode très élégante, il serait intéressant de tester d'autres conditions pour obtenir le produit plus efficacement.

### VIII.1.3.2. Le dichloro carbène : un intermédiaire de choix

Pour développer une nouvelle synthèse de ce xanthate, nous sommes partis du postulat que l'attaque nucléophile du sel de xanthate **IV.3** sur le dichloro carbène **VIII.1** était possible et fournirait le xanthate de *S*-dichlorométhyle correspondant après re-protonation. Un protocole semblable relatant la formation d'une sulfone dichlorométhylée par addition d'un dérivé sulfinat sur le dichlorocarbène ayant été rapporté.<sup>199</sup> En reprenant ces conditions, nous avons effectué un premier essai en utilisant le sel de xanthate **IV.3** comme nucléophile (Schéma VIII-6). Le xanthate **VIII.16** a été préparé avec un premier rendement non optimisé de 28%. Le produit de trisubstitution **VIII.17** a aussi été isolé avec un rendement de 2%.

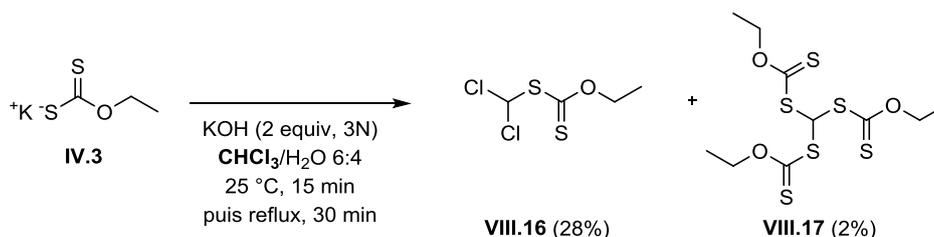


Schéma VIII-6 : Synthèse du xanthate **VIII.16** par le dichloro carbène.

Dans l'espoir d'optimiser ce premier résultat encourageant, nous avons tenté de faire varier quelques paramètres (Tableau VIII-1).

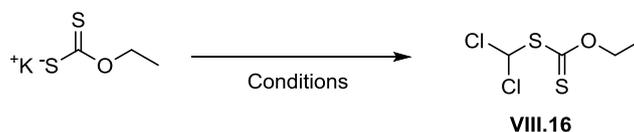
En supprimant l'eau de la réaction (Entrée 1), une dégradation du mélange a été observée. De même lors de l'utilisation d'un catalyseur de transfert de phase (Entrée 2). Ces deux observations peuvent être rationalisées par le fait qu'une fois le xanthate **VIII.16** formé, ce dernier reste dans la phase organique car est insoluble dans l'eau, le protégeant ainsi des réactions de dégradation qui ont lieu principalement dans la phase aqueuse. L'ajout d'un agent de transfert de phase a donc ici un effet néfaste sur la réaction.

En reprenant les conditions initiales (Schéma VIII-6), mais en maintenant la réaction 60 h au reflux, le xanthate désiré a été isolé avec 21% de rendement (Entrée 3). En ne laissant le

<sup>199</sup> Staniszewska, M.; Bondaryk, M.; Ochal, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 314–321.

mélange au reflux que 12 h, un rendement d'environ 50% est obtenu. En réitérant cette dernière réaction à plus grand échelle (16 g) nous avons pu accéder au xanthate **VIII.16** mais avec rendement décevant de 27%.

**Tableau VIII-1** : Courte optimisation des conditions de formation du xanthate **VIII.16**.



<i>Entrée</i>	<i>Conditions</i>	<i>Rendement</i>
<b>1</b>	KOH (2 equiv), CHCl <sub>3</sub> (1M), reflux, 30 min	Dégradation
<b>2</b>	KOH (2 equiv, 3M dans H <sub>2</sub> O), CHCl <sub>3</sub> (1M), ( <i>n</i> -Bu) <sub>4</sub> N <sup>+</sup> HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (cat.), reflux, 1 h	Dégradation
<b>3</b>	KOH (2 equiv, 3M dans H <sub>2</sub> O), CHCl <sub>3</sub> (1M), reflux, 60 h	21%
<b>4</b>	KOH (2 equiv, 3M dans H <sub>2</sub> O), CHCl <sub>3</sub> (1M), reflux, 12 h	49% (27%) <sup>a</sup>

(a) Echelle de la réaction : 16 g

Une optimisation du temps de réaction est clairement nécessaire pour mieux comprendre le comportement de cette transformation. Cependant les résultats obtenus, bien que les rendements soient faibles, offrent une très bonne alternative à la synthèse proposée par Dumeunier et son équipe, car en une étape et en utilisant des produits très bon marché, nous arrivons à isoler le xanthate **VIII.16**.

Nous avons procédé alors à l'addition de ce xanthate sur des noyaux hétéroaromatiques pour en estimer la réactivité, avant de continuer à optimiser la synthèse du xanthate **VIII.16**.

## **VIII.2. Introduction d'un groupement dichlorométhyle sur des hétéroaryles**

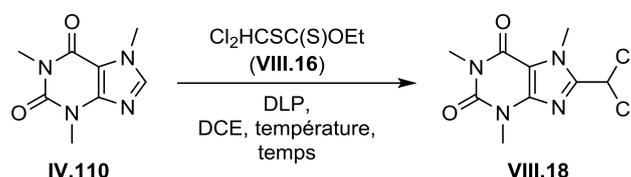
### **VIII.2.1. Fonctionnalisation de la caféine**

Nous avons commencé notre étude en choisissant la caféine comme substrat de référence (Tableau VIII-2). Le premier essai, où le DLP est introduit par portions de 25 mol% par heure, a permis d'isoler la caféine dichlorométhylée **VIII.18** avec un rendement intéressant de 56% (Entrée 1). En supposant que le xanthate était sensible à une trop forte température, nous avons

décidé d'introduire 1.25 équivalents de DLP en une fois et de conduire la réaction à une température plus faible. Le rendement obtenu, du même ordre que la réaction précédente, est assez intéressant, au regard de la conversion (Entrée 2).

La méthode développée lors de la *tert*-butylation, fût beaucoup moins efficace, avec un faible rendement de 28% (Entrée 3). Enfin en augmentant la quantité initiale de xanthate, un rendement de 58% a été obtenu, en introduisant le DLP par portions de 25 mol% par heure. Un rendement du même ordre de grandeur a été observé quand 6 équivalents de xanthate ont été introduits au total, et le DLP ajouté par portions de 50 mol% par heure.

**Tableau VIII-2 :** Tentative d'optimisation de la dichlorométhylation de la caféine.

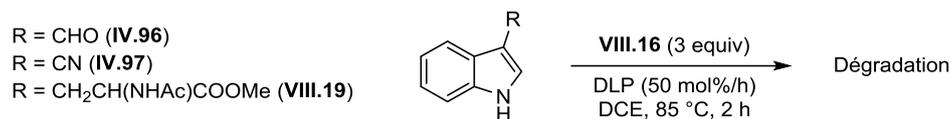


Entrée	VIII.16	DLP	Température	Temps	Rendement
1	2 equiv	25 mol% par heure	85 °C	9 h	56%
2	2 equiv	1.25 equiv	65 °C	20 h	52% 3:7 <sup>a</sup>
3	2 equiv	3 equiv	85 °C	1 h	28% 4:6 <sup>a</sup>
4	4 equiv	25 mol% par heure	85 °C	13 h	58%
5	3 equiv + 3 equiv	50 mol% par heure	85 °C	3 h + 3 h	59%

(a) ratio **IV.110/VIII.18** calculé par RMN du mélange réactionnel brut.

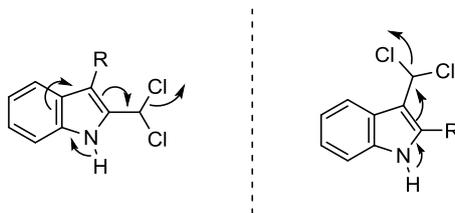
## VIII.2.2. Application à d'autres noyaux aromatiques

Le résultat mitigé de cette optimisation modeste nous laisse à penser que le groupement dichlorométhyle pourrait être compatible avec la chimie des xanthates, mais trop sensible lorsqu'il s'agit de l'introduire sur des composés hétéroaromatiques. Cette théorie a été corroborée par les observations faites lors des essais de fonctionnalisation des indoles **IV.96**, **IV.97** et du tryptophane protégé **VIII.19** (Schéma VIII-7). La réaction sur chaque indole testé a conduit à une dégradation du mélange réactionnel.



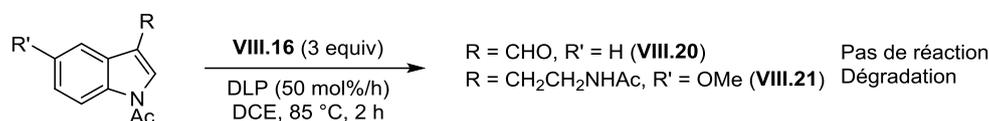
**Schéma VIII-7** : Tentatives de fonctionnalisation d'indoles substitués en position 3.

Ces dégradations pourraient être induites par l'azote libre de l'indole. Ce dernier permettant une expulsion d'une molécule d'HCl, comme indiqué sur le Schéma VIII-8, dégrade par conséquent le mélange réactionnel. On remarque alors que quelque soit la position d'attaque du motif dichlorométhyle, la dégradation est possible.



**Schéma VIII-8** : Possible décomposition induite par l'azote libre du noyau indole.

La protection de l'azote indolique par un groupement acétyle par exemple, pourrait alors enrayer le problème. Seulement les expériences réalisées sur les acétylindoles **VIII.20**<sup>200</sup> et **VIII.21**<sup>201</sup> n'ont pas donné de meilleurs résultats (Schéma VIII-9).

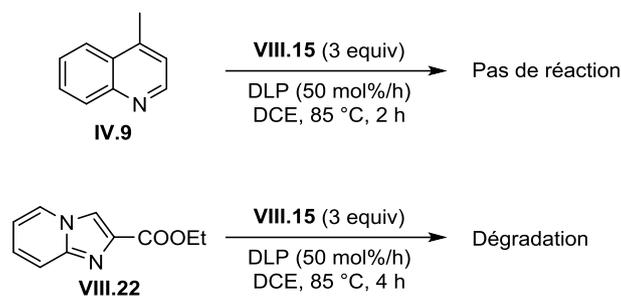


**Schéma VIII-9** : Tentatives de fonctionnalisation d'indoles protégés, substitués en position 3.

Devant le caractère assez capricieux de cette réaction, nous avons décidé de changer encore une fois de substrat, pour la lépidine **IV.9** et l'imidazopyridine **VIII.22**. Aucune réaction n'a été observée sur la lépidine **IV.9**, probablement dû à la non concordance des polarités du radical (ici relativement électrophile) et de l'hétéroaromatique, pauvre en électrons. La réaction sur le composé **VIII.22** a conduit uniquement à de la dégradation (Schéma VIII-10).

<sup>200</sup> Préparé selon : Bosset, C.; Angibaud, P.; Stanfield, I.; Meerpoel, L.; Berthelot, D.; Guérinot, A.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12509–12525.

<sup>201</sup> Préparé selon : Benkovics, T.; Guzei, I. A.; Yoon, T. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9153–9157.



**Schéma VIII-10** : Tentatives de dichlorométhylation de la lépidine **IV.9** et de l'imidazopyridine **VIII.22**.

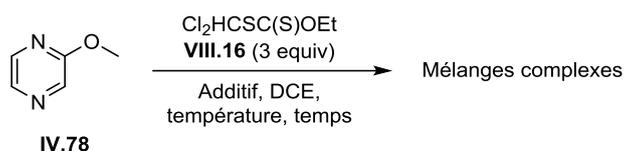
Pour tenter d'en apprendre plus sur le comportement assez erratique de ce motif dichlorométhyle, nous avons essayé d'autres conditions de réaction radicalaire sur la pyrazine **IV.78** (Tableau VIII-3). En utilisant la méthode développée pendant l'étude de l'addition sur la caféine, nous avons observé une dégradation du mélange réactionnel, de même pendant la réaction utilisant la procédure développée pour les *tert*-butylations (Entrées 1 et 2).

Lors de l'étude sur la caféine, nous avons montré que réduire la température diminuait la conversion, mais le rendement restait cependant intéressant. En partant de ce constat et en prenant pour modèle un travail effectué au laboratoire sur l'introduction radicalaire d'un motif *gem*-dichlorocétone,<sup>181a,202</sup> nous avons décidé d'effectuer la réaction à température ambiante, par initiation au triéthylborane. Malheureusement, la réaction n'a pas eu lieu dans ces conditions.

Enfin, pour piéger la formation de HCl proposée par le mécanisme du Schéma VIII-8, nous avons ajouté deux équivalents de carbonate de calcium dans le milieu. La réaction est restée visuellement correcte (pas de noircissement du mélange), mais la réaction ne s'est pas produite.

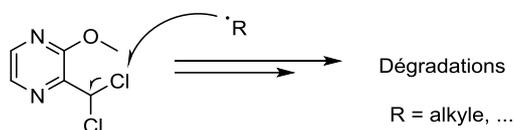
<sup>202</sup> Anthore-Dalio, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5545–5548.

**Tableau VIII-3 :** Etude de la dichlorométhylation de la pyrazine **IV.78**.



<i>Entrée</i>	<i>Additif</i>	<i>Température</i>	<i>Temps</i>	<i>Rendement</i>
<b>1</b>	DLP (50 mol% par heures)	85 °C	3 h	Dégradation
<b>2</b>	DLP (3 equiv)	85 °C	1 h	Dégradation
<b>3</b>	B <sub>Et</sub> <sub>3</sub> (4 equiv), Air	23 °C	1 h	Pas de réaction
<b>4</b>	DLP (50 mol% par heures), CaCO <sub>3</sub> (2 equiv)	85 °C	3 h	Pas de réaction

Toutes ces observations nous mènent à penser que le groupement dichlorométhyle est dégradé par des réactions ioniques (Schéma VIII-8) et radicalaires (Schéma VIII-11). Un atome de chlore en position benzylique peut être facilement arraché en conditions radicalaires, donnant lieu à une dégradation possible du produit d'addition. Cependant, aucune dégradation n'a été observée lors des additions sur les oléfines par l'équipe de Dumeunier, probablement parce que les adduits sont plus stables dans le milieu réactionnel.



**Schéma VIII-11 :** Dégradation radicalaire possible d'un motif dichlorométhyle en position benzylique.

\*\*\*

Malgré le potentiel synthétique très fort de ce groupement dichlorométhyle, nous n'avons pas réussi jusqu'ici à l'introduire de manière efficace sur un noyau hétéroaromatique. La fragilité de ce groupement aux conditions radicalaires et ioniques est très probablement à l'origine des dégradations observées.

En revanche, son homologue difluorométhylé devrait être beaucoup plus résistant. Des études sur le xanthate de trifluorométhyle et de chlorodifluorométhyle ont déjà été menées au laboratoire et ont prouvé leur efficacité dans des conditions radicalaires.<sup>203</sup>

Le développement du xanthate de difluorométhyle pourrait alors être envisagé, peut être par cette méthode, et son introduction sur des oléfines et des noyaux hétéroaromatiques étudiée. La possibilité de générer le radical dichlorométhyle par la chimie des xanthates est de très bon augure quant à la possibilité d'étudier son analogue difluorométhylé.

Dans le chapitre suivant, et contrairement aux précédents, nous allons nous intéresser à la fonctionnalisation régiosélective d'un type d'hétéroaromatiques, les imidazoles, en faisant varier les partenaires xanthates.

---

<sup>203</sup> (a) Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Z. Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069–1071. (c) Salomon, P.; Zard, S. *Z. Org. Lett.* **2014**, *16*, 2926–2929.

**Chapitre IX.**  
**Alkylation Régiosélective de la Position**  
**5 des *N*-alkylimidazoles**



## IX.1. Triazoles, Imidazoles et fongicides

Les champignons sont une menace permanente pour les cultures et font des ravages qui peuvent être catastrophiques s'ils ne sont pas contrôlés. Une des conséquences les plus connues est sans doute la Grande Famine en Irlande à la fin des années 1840 causée par la propagation du mildiou de la pomme de terre, tuant ainsi plus d'un million de personnes.<sup>204</sup>

Pour tenter de protéger les cultures de ces menaces, plusieurs traitements phytosanitaires se sont succédés au fil du temps, allant de produits très simples comme la poudre de soufre (années 1850) ou encore la bouillie Bordelaise (depuis les années 1880, encore utilisée aujourd'hui), jusqu'à des composés très élaborés qui permettent une action plus ciblée et plus efficace, réduisant ainsi la dose et le nombre d'applications par saisons.<sup>205</sup>

Les fongicides sont classés par mode d'action. Les inhibiteurs de la biosynthèse des stérols (Sterol Biosynthesis Inhibitors en anglais, SBI) constituent une de ces classes et représentent le groupe le plus important de fongicides depuis plus de 30 ans. Depuis les années 80, les recettes de cette classe s'élèvent à plus de 35 milliards d'euros.

Ces fongicides ciblent la biosynthèse de l'ergostérol. Ce dernier est uniquement présent dans la membrane des champignons et est absent d'autres plantes ou animaux. Cette spécificité explique le succès pour ce type de fongicide. Une inhibition de sa biosynthèse entraîne une détérioration des membranes existantes ce qui conduit à la mort du champignon.<sup>205</sup>

La classe la plus importante des fongicides SBI, dont ceux à base de 1,2,4-triazoles sont surreprésentés, cible une enzyme appartenant à la famille des cytochromes P450, la Stérol C14 déméthylase. L'inhibition de la biosynthèse passe par la formation d'un complexe stable avec le noyau triazole du fongicide et le fer contenu dans le site actif de cette enzyme.<sup>206</sup>

Bien que l'efficacité de ces fongicides ait été prouvée, des suspicions quant à leur toxicité et leur potentiel comportement de perturbateur endocrinien ont conduit les agrochimistes à

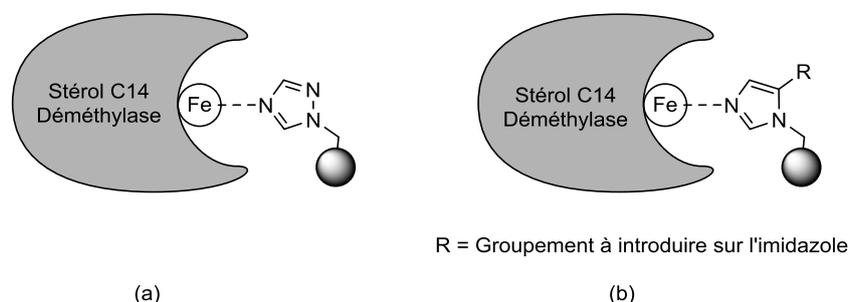
---

<sup>204</sup> (a) [http://www.bbc.co.uk/history/british/victorians/famine\\_01.shtml](http://www.bbc.co.uk/history/british/victorians/famine_01.shtml), consulté le 16/06/2018. (b) Donnelly, J. *The Great Irish Potato Famine*, Sutton Publishing, **2002**

<sup>205</sup> Schirmer, U.; Kramer, W. *Modern Crop Protection Compounds*; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, **2007**.

<sup>206</sup> (a) De Petris, A.; Crestoni, M. E.; Pirolli, A.; Rovira, C.; Iglesias-Fernández, J.; Chiavarino, B.; Ragno, R.; Fornarini, S. *Polyhedron* **2015**, *90*, 245–251. (b) Guan, Z.; Chai, X.; Yu, S.; Hu, H.; Jiang, Y.; Meng, Q.; Wu, Q. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *76*, 496–504.

considérer d'autres hétérocycles pour remplacer les 1,2,4-triazoles.<sup>207</sup> Le noyau imidazole a donc été considéré, rendant toujours possible la complexation du fer du cytochrome P450, et permettant à présent une fonctionnalisation de la position 5 (Schéma IX-1).<sup>208</sup>



**Schéma IX-1** : Schéma très simplifié de l'interaction d'un fongicide à base de triazole avec la stérol C14 déméthylase. Comparaison de la complexation avec un triazole (a) ou un imidazole (b).

Cette nouvelle possibilité de diversification du noyau imidazole soulève alors un problème de synthèse pure : comment fonctionnaliser sélectivement la position 5 d'un noyau *N*-alkyl imidazole ?

## IX.2. Fonctionnaliser la position 5 d'un dérivé *N*-alkylimidazole

### IX.2.1. Quelques méthodes existantes

Beaucoup de méthodes pour fonctionnaliser des noyaux imidazoles ont été développées au fil du temps. Bon nombre d'entre elles permettent de fonctionnaliser les liaisons C-H de l'imidazole, mais relativement peu sont capables de le faire sélectivement, sans quelques étapes de protection au préalable.

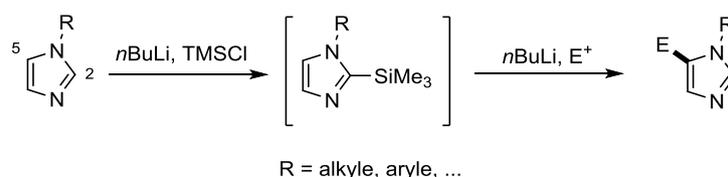
<sup>207</sup> (a) Matthiessen, P.; Weltje, L. *Crit. Rev. Toxicol.* **2015**, *45*, 453–467. (b) Jasak, J.; Le Blanc, Y.; Speer, K.; Billian, P.; Schoening, R. M. *J. AOAC Int.* **2012**, *95*, 1768–1776.

A titre d'exemple, après une directive de l'union européenne (944/2013), une des phrases de risque concernant l'Époxiconazole **IV.117** a été changée pour « peut nuire au fœtus et susceptible de nuire à la fertilité » (H360Df, R61). Cette directive a engendré le retrait du marché de ce produit phytosanitaire en 2016 (sauf pour quelques mélanges).

Source : [https://www.agro.basf.fr/agroportal/fr/fr/reglementation\\_et\\_bpa/le\\_cadre\\_reglementaire/dossiers\\_reglementaires/nouveau\\_classement\\_de\\_l\\_epoxiconazole/nouveau\\_classement\\_de\\_l\\_epoxiconazole\\_ce\\_qui\\_change.html](https://www.agro.basf.fr/agroportal/fr/fr/reglementation_et_bpa/le_cadre_reglementaire/dossiers_reglementaires/nouveau_classement_de_l_epoxiconazole/nouveau_classement_de_l_epoxiconazole_ce_qui_change.html), consulté le 16/06/2016

<sup>208</sup> Pour quelques brevets sur le sujet, voir (a) WO2016156290. (b) WO2018060093. (c) WO2018060075

Les lithiations, bien que souvent synonymes de conditions peu tolérantes envers les groupements fonctionnels polaires, permettent d'introduire un panel varié d'électrophiles. Il se trouve que pour les imidazoles, la première position à être lithiée est la position 2. Une protection est donc nécessaire, souvent au moyen d'un groupement triméthylsilane. La seconde lithiation peut avoir alors lieu et, après l'ajout d'un électrophile, donne l'imidazole fonctionnalisé en position 5 sélectivement (Schéma IX-2).<sup>209</sup>



**Schéma IX-2** : Protection de la position 2 de l'imidazole pour une lithiation sélective de la position 5.

Les réactions d'activation C-H au palladium ont aussi été étudiées mais semblent se limiter aux arylations pour la plupart.<sup>210</sup> Seule une poignée de méthodes est capable de faire la réaction sélectivement sur la position 5 de l'imidazole, le tout sans protection des autres positions.<sup>211</sup>

Au regard du champ d'application de ces méthodes, il était intéressant de développer une nouvelle technique pour alkyler sélectivement la position 5 d'un cycle imidazole avec une réaction la plus tolérante possible, toujours pour rester dans l'optique de diversifier des produits déjà élaborés.

## IX.2.2. La chimie radicalaire des xanthates : un avantage ?

De par les équilibres qui régissent la réactivité exceptionnelle des xanthates, nous pourrions nous attendre à une fonctionnalisation sélective du noyau imidazole. En prenant comme substrat modèle le *N*-méthylimidazole **IX.1**, établir les espèces radicalaires

<sup>209</sup> Pour quelques exemples, voir (a) Kerhervé, J.; Botuha, C.; Dubois, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2214–2222. (b) Angibaud, P.; Bourdrez, X.; Devine, A.; End, D. W.; Freyne, E.; Ligny, Y.; Muller, P.; Mannens, G.; Pilatte, I.; Poncelet, V.; Skrzat, S.; Smets, G.; Van Dun, J.; Van Remoortere, P.; Venet, M.; Wouters, W. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1543–1547. (c) Eriksen, B. L.; Vedsø, P.; Begtrup, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8344–8348.

<sup>210</sup> Bellina, F.; Rossi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1223–1276.

<sup>211</sup> (a) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Di Fiore, A.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *32*, 5436–5445. (b) Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, No. 25, 5621–5630. (c) Hu, L. Q.; Deng, R. L.; Li, Y. F.; Zeng, C. J.; Shen, D. S.; Liu, F. S. *Organometallics* **2018**, *37*, 214–226.

intermédiaires résultant de l'addition d'un xanthate peut nous aider à comprendre quelle serait la sélectivité de cette réaction (Schéma IX-3).

Considérons dans un premier temps, le *N*-méthylimidazole **IX.1** nu ( $Y = H$ ). L'addition du radical  $R^\bullet$  aura lieu sur les trois positions disponibles, la position 2 (voie a), la position 4 (voie b) et la position 5 (voie c).

En ne considérant pas les effets polaires, l'addition sur la position 2 (voie a) donnera l'adduit radicalaire **IX.2** où le radical aminyle possède un caractère allylique, autrement dit est relativement bien stabilisé. L'addition sur la position 4 (voie b), quant à elle donne le radical **IX.3**, stabilisé uniquement par les effets de l'azote adjacent. A moins qu'un groupement fonctionnel se trouve en position 5 pour stabiliser ce radical, nous pouvons considérer l'addition sur la position 4 comme étant minoritaire comparé aux autres. Pour finir, l'addition sur la position 5 (voie c) donne lui aussi un radical ayant un caractère allylique, **IX.4**. Nous pouvons donc penser que les produits majoritaires de cette réaction seraient les imidazoles **IX.5** et **IX.6**.

D'un point de vue des polarités, les radicaux ayant un caractère électrophile devraient préférer les attaques sur les positions 4 et 5 et ceux possédant un caractère nucléophile, sur la position 2.<sup>212</sup> Or il a été montré par le passé que la chimie des xanthates était compatible avec les azoles seulement en milieu acide, pour neutraliser la basicité de ces derniers, et ainsi éviter une dégradation ionique des xanthates.<sup>213</sup> Or ici, protoner l'imidazole reviendrait à favoriser très fortement la position 2 par rapport aux deux autres.

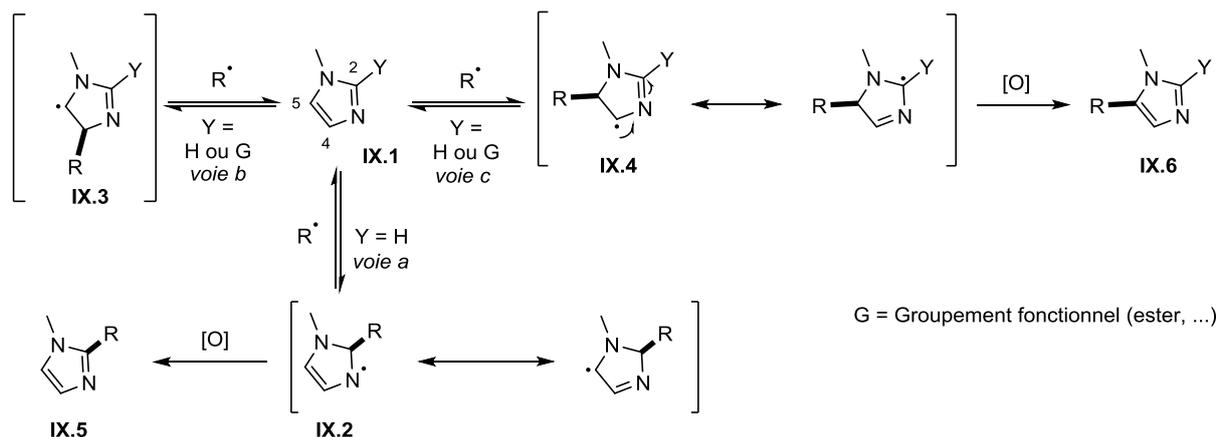
La solution serait alors de bloquer cette position 2 par un groupement capable de stabiliser les radicaux. Suivant la nature du groupement, l'imidazole n'aurait pas besoin d'être protoné, sa nucléophilie serait alors fortement diminuée cinétiquement par le groupement en position 2. De plus, l'une des formes tautomères de l'intermédiaire **IX.4** montre clairement une stabilisation du radical par un groupement en position 2, cela permettra d'améliorer encore la réactivité de cet hétérocycle.

En somme, il nous faudrait quand même bloquer la position 2 en utilisant la stratégie des xanthates. En revanche, en plus d'éviter la substitution de la position 2, cette fonctionnalité permettrait de rendre la réaction sur la position 5 plus efficace.

---

<sup>212</sup> Pour un exemple de l'utilisation de la chimie de Minisci pour alkyler des imidazoles, voir : Jain, R.; Cohen, L. A.; El-Kadi, N. A.; King, M. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2365–2370.

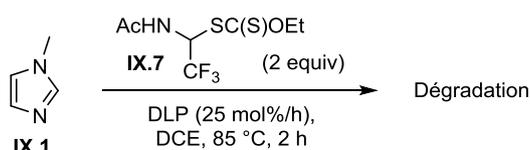
<sup>213</sup> Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4345–4348.

Schéma IX-3 : Régiosélectivité lors de l'attaque d'un radical sur le *N*-méthylimidazole et ses dérivés.

## IX.3. Une approche par les xanthates à l'alkylation régiosélective

### IX.3.1. Essais préliminaires

Pour commencer cette étude, nous avons choisi d'ajouter le xanthate **IX.7**<sup>214</sup> sur le *N*-méthylimidazole nu **IX.1**, sans acide, en utilisant un protocole standard d'addition sur un hétéroaromatique (Schéma IX-4). Une dégradation du mélange réactionnel a eu lieu, comme nous l'avons proposé dans le paragraphe précédent.

Schéma IX-4 : Tentative d'addition d'un xanthate sur le *N*-méthylimidazole non protégé.

La protonation de l'imidazole aurait comme conséquence l'activation de la position 2, comme déjà observée avec la chimie des xanthates.<sup>213</sup> Nous avons alors décidé de tester des dérivés de *N*-méthylimidazoles, fonctionnalisés en position 2. Pour cela, nous avons envisagé la synthèse du 2-chloro-*N*-méthylimidazole (**IX.8**)<sup>215</sup> et du *N*-méthylimidazole-2-carboxylate d'éthyle (**IX.9**)<sup>216</sup> selon des procédures décrites dans la littérature. La fonctionnalisation de ces

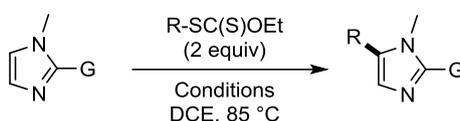
<sup>214</sup> Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2655–2657.

<sup>215</sup> US2005250948

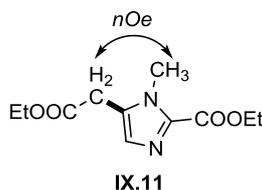
<sup>216</sup> WO200533077

deux imidazoles ont donc été testés avec quelques xanthates (Tableau IX-1). L'imidazole **IX.8** ( $G = \text{Cl}$ ) ne donna aucun résultat pour les deux xanthates testés **I.13** et **I.14** (Entrées 1 et 2). Le xanthate de phthalimide **I.13** ne donna pas de résultat non plus sur le dérivé **IX.9** ( $G = \text{COOEt}$ ) (Entrée 3). De même pour les xanthates de *tert*-buyle **IV.2** et d'isopropyle **VI.1** (Entrée 4 et 5). En revanche, l'alkylation a été un succès en utilisant le xanthate dérivé de l'acétate d'éthyle (**IX.10**,  $R = \text{EtOOCCH}_2$ ), ou le composé **IX.11** a été obtenu, formant un mélange inséparable avec l'imidazole de départ **IX.9** (Entrée 6). L'analyse RMN du mélange a permis de déterminer le rendement de cette transformation : 21%, et 34% en se basant sur la quantité d'imidazole **IX.9** récupéré. Les analyses RMN 2D (HMBC, NOESY) ont permis d'établir que la réaction se faisait sélectivement sur la position 5, comme nous l'avions envisagé.

**Tableau IX-1** : Tentatives d'alkylation régiosélective des imidazoles **IX.8** ( $G = \text{Cl}$ ) et **IX.9** ( $G = \text{COOEt}$ )



Entrée	G	R	Conditions	Résultats
1	Cl ( <b>IX.8</b> )	PhthNCH <sub>2</sub> -	DLP (25 mol%/h), 2 h	Pas de réaction
2	Cl ( <b>IX.8</b> )	NCCH <sub>2</sub> -	DLP (25 mol%/h), 2 h	Pas de réaction
3	COOEt ( <b>IX.9</b> )	PhthNCH <sub>2</sub> -	DLP (25 mol%/h), 2 h	Pas de réaction
4	COOEt ( <b>IX.9</b> )	<i>t</i> -Bu-	DLP (3 equiv), 2 h	Pas de réaction
5	COOEt ( <b>IX.9</b> )	iPr-	DLP (3 equiv), 2 h	Pas de réaction
6	COOEt ( <b>IX.9</b> )	EtOOCCH <sub>2</sub> -	DLP (25 mol%/h), 6 h puis DLP (1.5 equiv), 1 h	<b>IX.11</b> , 21% (34%) <sup>a</sup>



(a) Rendement basé sur la quantité d'imidazole **IX.9** récupérée.

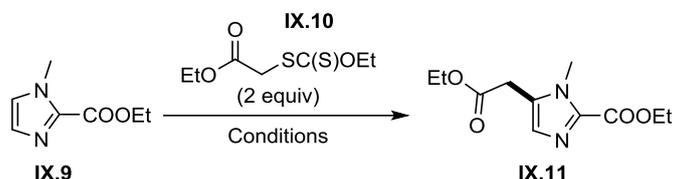
Partant de ce résultat très positif, nous avons décidé d'étudier le comportement de cette réaction.

## IX.3.2. Optimisation de l'addition radicalaire

Le substrat et le xanthate qui ont donné les meilleurs résultats jusqu'à présent ressemblent à ceux dont la réaction a été rapportée par l'équipe de Miranda.<sup>217</sup> Nous nous sommes donc inspirés de leur travail pour tenter d'optimiser notre réaction d'addition régiosélective (Tableau IX-2).

Les trois premières expériences consistaient à utiliser le triéthylborane à la place du peroxyde de lauroyle mais ont été soldées par un échec (Entrées 1 et 2). En reprenant la procédure au triéthylborane utilisée par le groupe de Miranda,<sup>217b</sup> aucune réaction ne fût observée non plus (Entrée 3). Changer de peroxyde, pour le perbenzoate de *tert*-butyle (TBPB, Entrée 4), le peroxyde de di-*tert*-butyle (DTBP, Entrée 5) ou l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP, Entrée 6) n'ont pas rendu la réaction plus efficace que lors de l'utilisation du DLP. Des résultats comparables ont été obtenus avec un seul ajout de 3 équivalents de DLP à 85 ou 65 °C (Entrée 7 et 8), ainsi qu'en en introduisant deux fois moins de DLP, par portion de 25 mol% par heure (Entrée 9).

Tableau IX-2 : Optimisation de l'addition radicalaire du xanthate IX.10 sur l'imidazole IX.9.



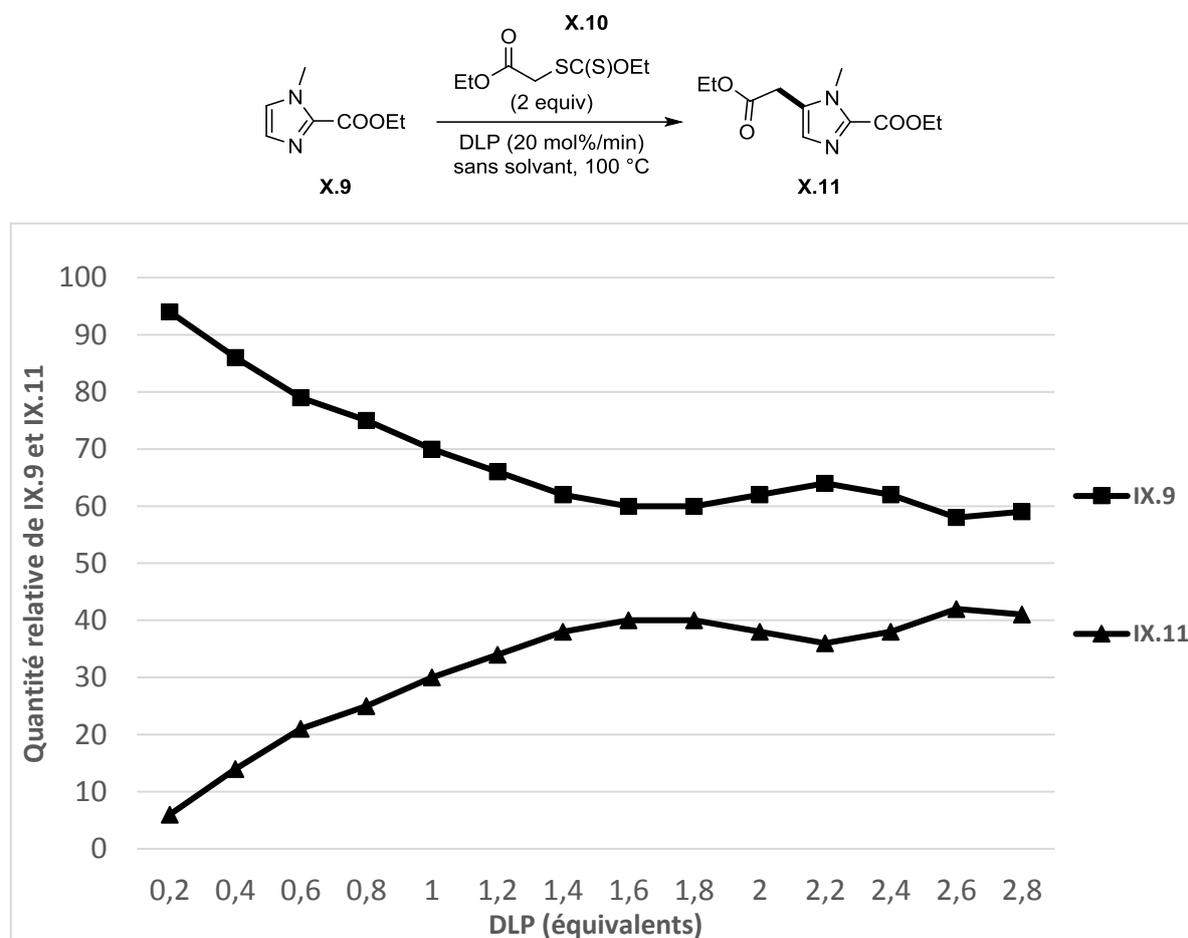
Entrée	Additif	Conditions	IX.9/IX.11 ratio (HPLC-MS, 254 nm)
1	BEt <sub>3</sub> (4 equiv), Air	DCE, 25 °C, 2 h	Pas de réaction
2	BEt <sub>3</sub> (4 equiv), O <sub>2</sub>	DCE, 25 °C, 2 h	Pas de réaction
3	BEt <sub>3</sub> (4 equiv, ajouté <i>via</i> un pousse-seringue), Air	DCM/EtOH/H <sub>2</sub> O 6:3:1, 25 °C, 14 h	Pas de réaction
4	TBPB (3 equiv)	PhCl, 125 °C, 1 h	78:22
5	DTBP (3 equiv)	PhCl, 125 °C, 12 h	95:5
6	TBHP (3 equiv)	PhCl, 125 °C, 12 h	87:13
7	DLP (3 equiv)	DCE, 85 °C, 1 h	68:32
8	DLP (3 equiv)	DCE, 65 °C, 1 h	67:33
9	DLP (25 mol%/h)	DCE, 85 °C, 6 h	70:30

<sup>217</sup> (a) voir II.2.1. (b) Guerrero, M. A.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2517–2520. (c) Flórez-López, E.; Gomez-Pérez, L. B.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6000–6002.

Devant ce résultat mitigé, nous avons décidé de réexaminer les procédures développées par Miranda *et al.* Ces derniers ont mis en place une réaction, sans solvant, qui consiste à décomposer très rapidement le DLP, à 100 °C, température à laquelle son temps de demi-vie est de l'ordre de la minute.<sup>217c</sup> Bien que ces conditions soient relativement drastiques, sans compter la dangerosité d'une décomposition rapide d'un peroxyde, nous avons essayé cette procédure pour notre réaction, en analysant à chaque minute le ratio **IX.9/IX.11** par HPLC-MS à 254 nm (Figure IX-1).

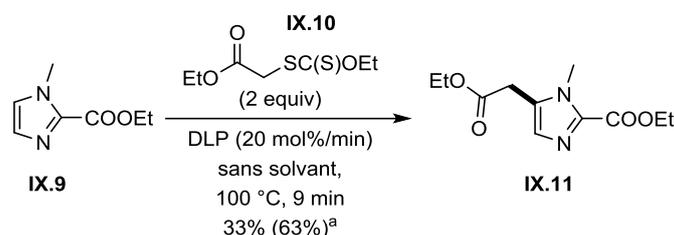
Au regard du graphique suivant, la réaction stagne à un ratio **IX.9/IX.11** d'environ 60:40 au bout de 1.8 équivalents de DLP ajoutés. Continuer d'ajouter du peroxyde a un effet néfaste sur la réaction, comme le montre le ratio remonté à environ 65:35 au bout de 2,2 équivalents ajoutés, signe d'une dégradation du mélange réactionnel. 2 équivalents du xanthate **IX.10** ont alors été ajoutés, ce qui a contribué à la reprise modeste de la réaction pour stagner, encore une fois à un ratio **IX.9/IX.11** d'environ 60:40.

**Figure IX-1** : Evolution de la quantité relative de l'imidazole **IX.9** et **IX.11** en fonction du DLP ajouté (mesuré par HPLC-MS à 254 nm).



Nous avons donc décidé de refaire la réaction dans ces conditions, en stoppant l'ajout de DLP à 1.8 équivalents (Schéma IX-5). L'imidazole **IX.11** a alors été obtenu, toujours dans un mélange avec le produit de départ **IX.9**, et la RMN a permis d'estimer le rendement de cette transformation à 33% (63% basé sur l'imidazole **IX.9** récupéré).

Bien que le rendement ait été amélioré d'environ 10% par rapport au premier essai, la réaction n'est toujours pas très efficace et on observe une dégradation des réactifs. Nous avons cependant décidé de tester d'autres types de xanthates afin de connaître les limites de cette réaction.



**Schéma IX-5 :** Résultat de l'optimisation de la réaction de fonctionnalisation de l'imidazole **IX.9**. (a) rendement basé sur la quantité d'imidazole **IX.9** récupéré.

### IX.3.3. Application à d'autres xanthates

Nous avons donc appliqué cette réaction à plusieurs xanthates, déjà disponibles au laboratoire (Tableau IX-3). Une dégradation a été observée avec le xanthate **IX.12**<sup>218</sup> et aucune réaction avec le bioisostère d'amide **IX.7**. Le xanthate trifluorométhylé **IX.13**<sup>203a</sup> quant à lui a permis une réaction, et le produit **IX.14** a été détecté par RMN dans le mélange réactionnel. Une dimérisation a été observée avec le xanthate dérivé d'acétophénone **IX.15**<sup>219</sup>. Le xanthate **IX.16**, a cyclisé pour donner l'oxaindole correspondant, comme reporté il y a presque 25 ans.<sup>220</sup> Les xanthates dérivés de cétones **IX.17**<sup>221</sup>, **IX.18**<sup>222</sup> et **IX.19**<sup>223</sup> ont, quant à eux, réagit, fournissant les adduits **IX.20**, **IX.21**, et **IX.22** respectivement. Enfin, aucune réaction n'a été

<sup>218</sup> Qin, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1577–1580.

<sup>219</sup> WO2005085183

<sup>220</sup> Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719–1722.

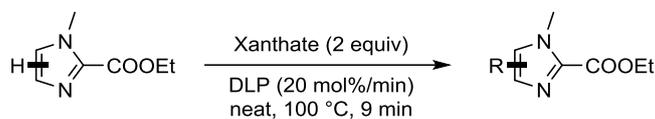
<sup>221</sup> Cholleton, N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7295–7298.

<sup>222</sup> Huang, Q.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1413–1416.

<sup>223</sup> Corbet, M.; de Greef, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 253–256.

observée lors de l'utilisation des xanthates **IX.23**<sup>224</sup>, **IX.24**<sup>225</sup> et **IX.25**<sup>226</sup> et dans les conditions réactionnelles on constate une dégradation du xanthate chloré **II.7**.<sup>227</sup>

**Tableau IX-3** : Application de la réaction de fonctionnalisation de l'imidazole **IX.9** à d'autres xanthates.



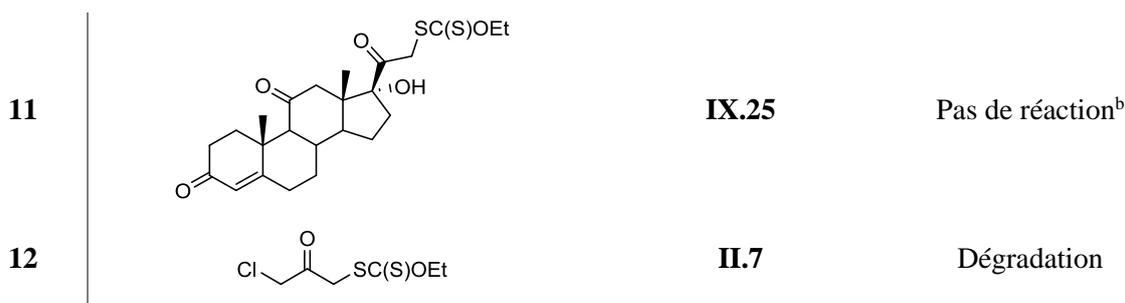
Entrée	Xanthate		Résultat
1		<b>IX.12</b>	Dégradation
2		<b>IX.7</b>	Pas de réaction
3		<b>IX.13</b>	<b>IX.9/IX.14</b> 9:1 <sup>a</sup>
4		<b>IX.15</b>	Dimérisation
5		<b>IX.16</b>	Cyclisation
6		<b>IX.17</b>	<b>IX.9/IX.20</b> 9:1 <sup>a</sup>
7		<b>IX.18</b>	<b>IX.9/IX.21</b> 8:2 <sup>a</sup>
8		<b>IX.19</b>	<b>IX.9/IX.22</b> 7:3 <sup>a</sup>
9		<b>IX.23</b>	Pas de réaction
10		<b>IX.24</b>	Pas de réaction <sup>b</sup>

<sup>224</sup> Bagal, S.; Tournier, L.; Zard, S. *Synlett* **2006**, 2006, 1485–1490.

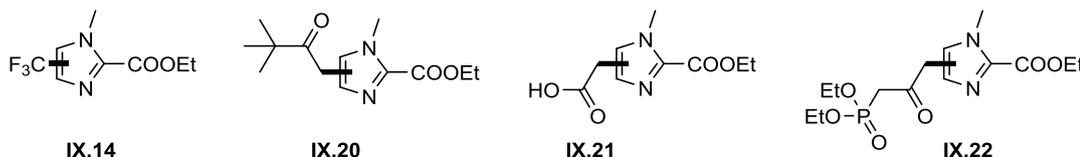
<sup>225</sup> Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Z. Heterocycles* **2010**, 82, 263.

<sup>226</sup> Debien, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Z. Org. Lett.* **2011**, 13, 5676–5679.

<sup>227</sup> Bergeot, O.; Corsi, C.; El Qacemi, M.; Zard, S. *Z. Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 278–290.



(a) Ratio déterminé par RMN du mélange réactionnel. Un seul régioisomère a été obtenu mais pas déterminé. (b) Quelques gouttes de PhCl ont été ajoutés pour solubiliser les réactifs.



#### IX.3.4. Des dérivés de 2-phénylimidazoles à la rescousse ?

Devant ces résultats relativement décevants, nous avons cherché à améliorer l'efficacité de la réaction. Pour cela, nous avons décidé de changer le groupement en position 2 de l'imidazole. Un groupement phényle (**IX.26**) devrait favoriser la réaction en stabilisant encore plus le radical adduit, selon le Schéma IX-3. En revanche, ce dernier groupement n'est pas facilement clivé pour obtenir l'imidazole libre en position 2 après la réaction radicalaire.

Le groupement 3,4,5-triméthoxyphényle, en revanche a été décrit comme pouvant être oxydé selon une technique rapportée par l'équipe de Danishefsky,<sup>228</sup> conduisant à la formation de l'acide carboxylique correspondant. Si ce dernier se trouve en position 2 d'un imidazole, il y a de grandes chances qu'il subisse une décarboxylation. Ainsi, un groupement 3,4,5-triméthoxyphényle en position 2 d'un imidazole (**IX.27**) pourrait stabiliser le radical adduit, mais pourrait être retiré plus tard, à la différence du groupement phényle non substitué (Schéma IX-6).

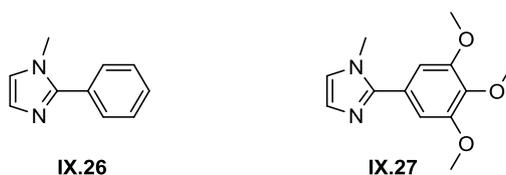


Schéma IX-6 : Imidazoles **IX.26** et **IX.27** comme candidats pour l'alkylation radicalaire.

<sup>228</sup> Danishefsky, S.; Harvey, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6647–6652.

En guise de référence, nous avons effectué la réaction sur l'imidazole **IX.26**, obtenu selon un protocole de la littérature<sup>229</sup> (Schéma IX-7). A l'inverse de l'imidazole **IX.9** la réaction ne semble pas s'arrêter après un ajout de 1,8 équivalents de DLP. En poussant donc la réaction jusqu'à complétion (nécessitant 6 équivalents de xanthate **IX.10**) nous avons isolé le composé **IX.28** avec un rendement de 26% et une conversion complète.

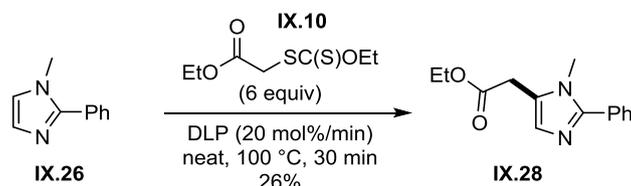


Schéma IX-7 : Alkylation régiosélective de l'imidazole **IX.26**.

Bien que le rendement modeste obtenu indique une forte décomposition du mélange réactionnel, nous avons décidé de faire la réaction en utilisant l'imidazole **IX.27**. La préparation de ce dernier a été effectuée selon la séquence ci-après, en s'inspirant de protocoles de la littérature (Schéma IX-8).<sup>230</sup> Le 3,4,5-triméthoxybenzaldehyde (**IX.29**) a été traité avec l'éthylène diamine en présence de NBS pour fournir l'imidazoline intermédiaire, directement engagée dans l'étape d'oxydation par le diacétate d'iodobenzène (DIB) pour donner l'imidazole **IX.30** avec un rendement de 22%. La méthylation a été conduite avec de l'iodure de méthyle<sup>229</sup> en conditions de transfert de phase et l'imidazole **IX.27** a été isolé avec un rendement de 94%.

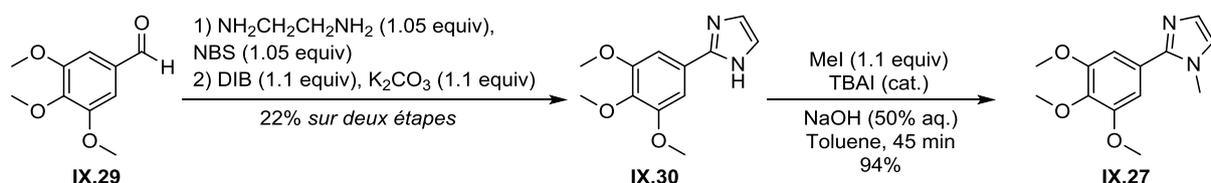


Schéma IX-8 : Synthèse de l'imidazole **IX.27**.

Nous avons pu alors effectuer l'addition radicalaire du xanthate **IX.10** sur ce substrat (Schéma IX-9). Malgré une conversion complète, des produits de dégradation inséparables du produit de la réaction **IX.31** ont été obtenus, témoin de la sensibilité du groupement triméthoxyphényle aux conditions oxydantes.

<sup>229</sup> Debdab, M.; Mongin, F.; Bazureau, J. *Synthesis* **2006**, 2006, 4046–4052.

<sup>230</sup> (a) Fujioka, H.; Murai, K.; Ohba, Y.; Hiramatsu, A.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2197–2199. (b) Ishihara, M.; Togo, H. *Synlett* **2006**, No. 2, 227–230.

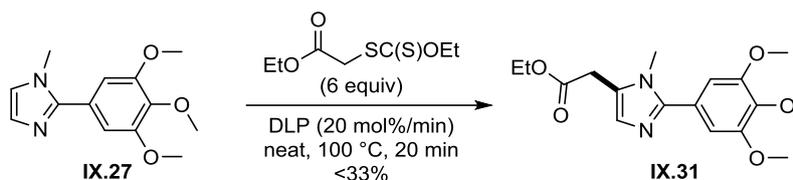


Schéma IX-9 : Tentative d'alkylation régiosélective de l'imidazole **IX.27**.

Ainsi, en plus de ne pas fournir une amélioration de la réaction, le dérivé **IX.27** paraît trop sensible pour être utilisé dans ces conditions. Dans un ultime essai d'amélioration, nous avons réitéré les additions sur l'imidazole **IX.26** et **IX.27** à plus faible température, en ajoutant le DLP par portion de 25 mol% par heure (Schéma IX-10). Malgré ces conditions plus douces, aucune réaction n'a été observée sur ces deux substrats.

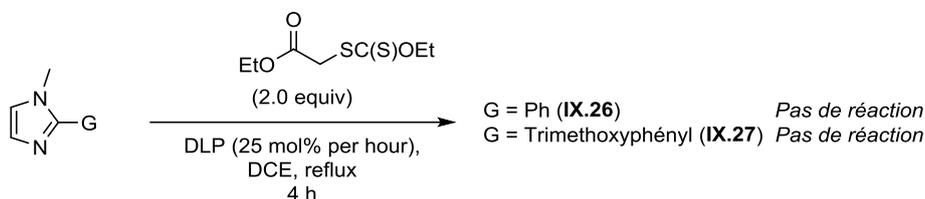
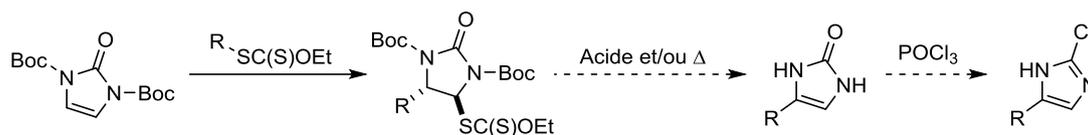


Schéma IX-10 : Des conditions plus douces pour l'alkylation des imidazoles **IX.26** et **IX.27**.

\*\*\*

L'alkylation, bien que jusque-là, sélective de la position 5 est malheureusement très peu efficace. Pour les quelques substitutions d'imidazoles testés, nous en concluons que les groupements qui pourraient permettre une meilleure réaction induisent une dégradation à cause de leur fragilité.

Les imidazoles ont l'air d'être relativement difficile à fonctionnaliser par cette manière. Cependant la diversité que pourrait apporter la chimie des xanthates à la fonctionnalisation d'imidazoles nous a poussé à développer une nouvelle méthode, où l'addition radicalaire se fait sur un précurseur, qui est ensuite converti en cet azole. Cette technique est étudiée au laboratoire et a fourni des résultats préliminaires prometteurs (Schéma IX-11).



**Schéma IX-11** : Nouvelle approche à la fonctionnalisation de noyaux imidazoles.

Pour conclure sur cette partie, nous avons montré la possibilité d'introduire un groupement acétoxycyclobutyle sur des hétérocycles, permettant d'offrir une méthode alternative à l'utilisation de dérivés organométalliques, qui tolère peu de groupements fonctionnels. Cette étude est toujours en cours.

En revanche, malgré le développement d'une nouvelle voie de synthèse pour le xanthate de dichlorométhyle, il s'avère que ce groupement est trop fragile pour être introduit sur des composés hétéroaromatiques dans ces conditions. Il n'en serait peut-être pas de même avec son homologue difluorométhylé et il serait donc intéressant d'en étudier la réactivité. La fonctionnalisation d'imidazole, s'est avérée également problématique.

Dans la partie suivante, nous allons nous intéresser non pas à la fonctionnalisation de composés hétéroaromatiques, mais à leur synthèse. Un xanthate particulier a été préparé, portant à la fois une fonction amine et une fonction aldéhyde, avec des groupements protecteurs orthogonaux. Ce xanthate pourrait permettre, entre autres, de développer de nouvelles voies de synthèses d'hétérocycles aromatiques.

**PARTIE 3 : ETUDE D'UN NOUVEAU  
XANTHATE PERMETTANT LA SYNTHÈSE  
D'HÉTÉROCYCLES AROMATIQUES**



Dans cette dernière partie, nous nous intéresserons à la préparation de composés hétéroaromatiques par la chimie des xanthates. Pour cela, nous avons développé un xanthate particulier, portant sur un même carbone un groupement phtalimide et acétal.

L'originalité de ce xanthate réside dans l'orthogonalité des groupement protecteurs : selon le besoin, il est possible de déprotéger sélectivement un groupement sans toucher au second. Combiner cette fonction  $\alpha$ -aminoaldéhyde avec la chimie des xanthates peut alors apporter une nouvelle solution pour incorporer ce groupement sur divers motifs, ce qui n'est pas toujours aisé par les méthodes dites « classiques ».



**Chapitre X.**  
**Addition d'un Motif  $\alpha$ -Aminoaldéhyde**  
**sur des Oléfines**



## X.1. Accéder au motif $\alpha$ -aminoaldéhyde

### X.1.1. Un groupement versatile en chimie

Le motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde **X.1** est une fonction très importante, mais difficile à manipuler (Schéma X-1). De par leur nature, ces deux groupements ont tendance à régir ensemble, induisant très facilement des condensations en conditions légèrement acides ou basiques voire neutres, même à température ambiante.<sup>231</sup>

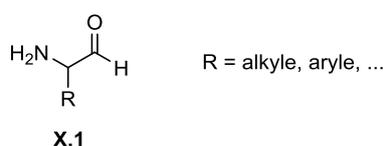


Schéma X-1 : Motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde.

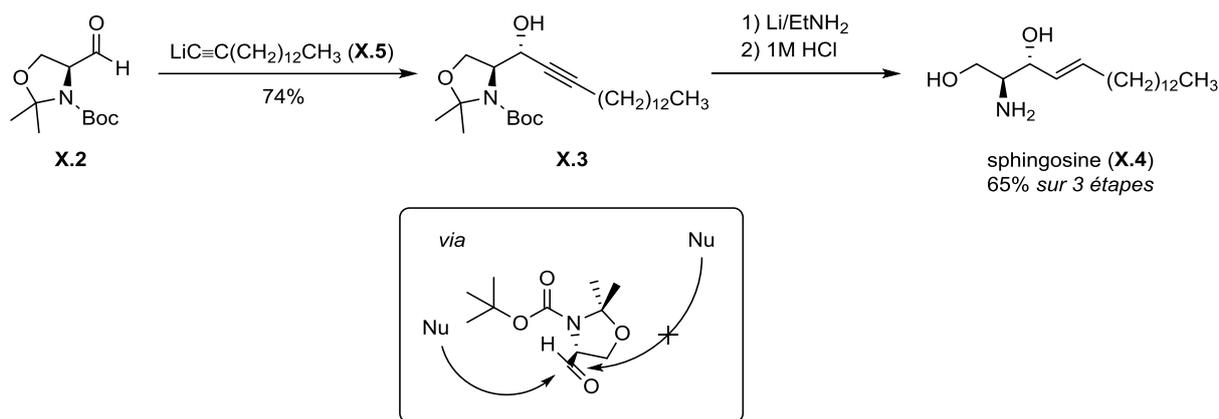
Or, ce groupement possède de nombreuses applications dans des domaines variés, de la synthèse organique fondamentale à la chimie médicinale.

Par exemple, l'aldéhyde de Garner (**X.2**), un composé  $\alpha$ -aminoaldéhyde chiral dont les deux énantiomères peuvent être obtenus, est probablement l'un des composés les plus utilisés comme réactif de départ pour la synthèse asymétrique.<sup>232</sup> Ainsi, l'addition d'un composé organométallique sur l'aldéhyde permet d'obtenir le produit *syn* ou *anti* majoritaire en fonction des conditions réactionnelles. Par cette méthode a été préparé le précurseur **X.3** lors la synthèse la sphingosine **X.4**, en faisant réagir la copule **X.2** avec l'acétylure de lithium **X.5** (Schéma X-2).<sup>233</sup>

<sup>231</sup> (a) Eckhardt, M. *Science of Synthesis* **2007**, 24, 492. (b) Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1121–1162.

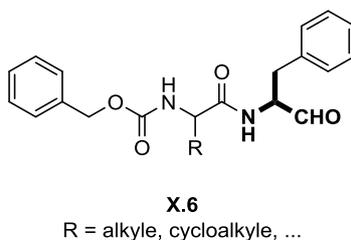
<sup>232</sup> (a) Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5855–5858. (b) Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1, 2136–2157. Pour d'autres revues sur la réactivité des composés  $\alpha$ -aminoaldéhydes protégés, voir : (c) Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 149–164. (d) Gryko, D.; Chalko, J.; Jurczak, J. *Chirality* **2003**, 15, 514–541.

<sup>233</sup> Garner, P.; Min Park, J.; Malecki, E. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4395–4398.



**Schéma X-2** : Approche de Garner à la synthèse de la sphingosine (**X.4**).

Ce motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde peut être très utile lors de la synthèse de produits bioactifs,<sup>234</sup> et même parfois peut se retrouver directement dans la structure finale du composé. C'est le cas par exemple des composés **X.6** qui présentent une activité antivirale (Schéma X-3).<sup>235</sup>



**Schéma X-3** : Molécule bioactive comportant un motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde.

Ces quelques exemples nous montrent très succinctement l'importance de ces dérivés  $\alpha$ -aminoaldéhyde en synthèse organique.

<sup>234</sup> Pour quelques exemples, voir (a) Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Chem. Commun.* **2000**, No. 11, 985–986. (b) Chng, S. S.; Hoang, T. G.; Wayne Lee, W. W.; Tham, M. P.; Ling, H. Y.; Loh, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9501–9504. (c) Vagapova, L. I.; Amirova, L. R.; Pavlova, E. Y.; Burilov, A. R.; Voronina, Y. K.; Syakaev, V. V.; Sharafutdinova, D. R.; Rizvanov, I. K.; Garifzyanov, A. R.; Pudovik, M. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 469–477. Pour trois exemples d'application en synthèse totale, voir : (d) Dias, L. C.; Diaz, G.; Ferreira, A. A.; Meira, P. R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, 0603–0622. (e) VanBrunt, M. P.; Standaert, R. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 705–708. (f) Kwon, S.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16796–16797.

<sup>235</sup> (a) WO9214696. Pour d'autres exemples de composés bioactifs portant un motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde, voir : (b) Chatterjee, S.; Iqbal, M.; Mallya, S.; Senadhi, S. E.; O'Kane, T. M.; McKenna, B. A.; Bozyczko-Coyne, D.; Kauer, J. C.; Siman, R.; Mallamo, J. P. *Bioorganic Med. Chem.* **1998**, *6*, 509–522. (c) Galasiti Kankanamalage, A. C.; Kim, Y.; Weerawarna, P. M.; Uy, R. A. Z.; Damalanka, V. C.; Mandapapu, S. R.; Alliston, K. R.; Mehzabeen, N.; Battaile, K. P.; Lovell, S.; Chang, K. O.; Groutas, W. C. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3144–3155.

X.1.2. Quelques préparations de dérivés  $\alpha$ -aminoaldéhydes

La rareté du groupement  $\alpha$ -aminoaldéhyde chez les fournisseurs de produits chimiques est expliqué en partie par leur instabilité. Ainsi, nombre de procédures ont été développées pour les générer *in situ* ou en préparer des versions protégées.<sup>231,232c-d,236</sup>

Parmi ces méthodes, nous pouvons distinguer trois grandes catégories de préparations. La première, et peut être la plus importante, repose sur l'oxydation des alcools  $\alpha$ -aminés ou la réduction des acides  $\alpha$ -aminés (ou de leurs dérivés) correspondants.<sup>231,232c-d,237</sup>

La seconde catégorie se concentre quant à elle sur de la formation de la liaison C-N par  $\alpha$ -amination d'aldéhydes.<sup>231,232c-d,238</sup> En 2012, le groupe de Loh a appliqué une méthode d' $\alpha$ -amination d'aldéhydes pour donner un nouvel accès aux acétals  $\alpha$ -aminés **X.7** (Schéma X-4).<sup>239</sup> Le diiode (ou l'ion iodure) est oxydé en ion hypoiodite en présence de peroxyde d'hydrogène et va réagir sur l'énamine formée par la condensation de l'amine **X.8** sur l'aldéhyde **X.9**. L'intermédiaire **X.10** est alors obtenu, et, après une attaque du méthanol, donne le dérivé **X.11** correspondant. Après expulsion intramoléculaire de l'iode pour former l'aziridinium **X.12**, une autre attaque de méthanol fournit l'acétal  $\alpha$ -aminé **X.7**.

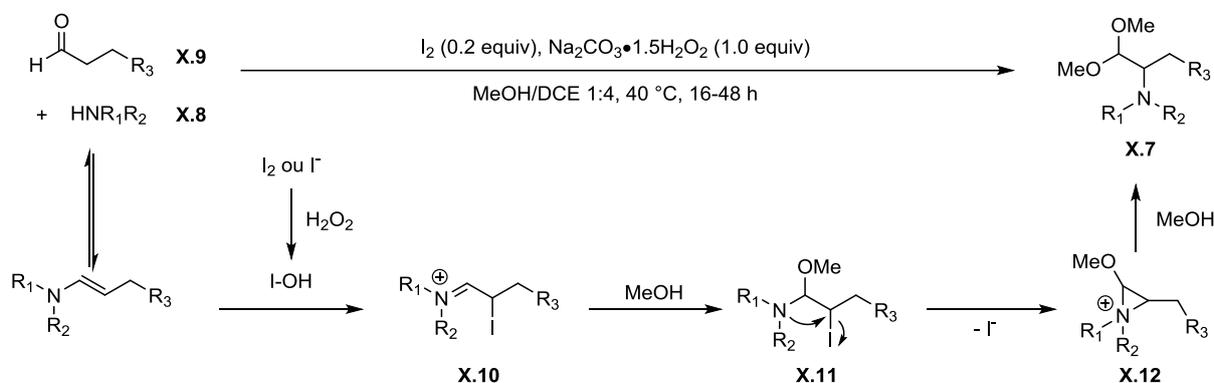


Schéma X-4 :  $\alpha$ -Amination d'aldéhyde : un accès aux  $\alpha$ -aminoacétals.

<sup>236</sup> WO2008125486

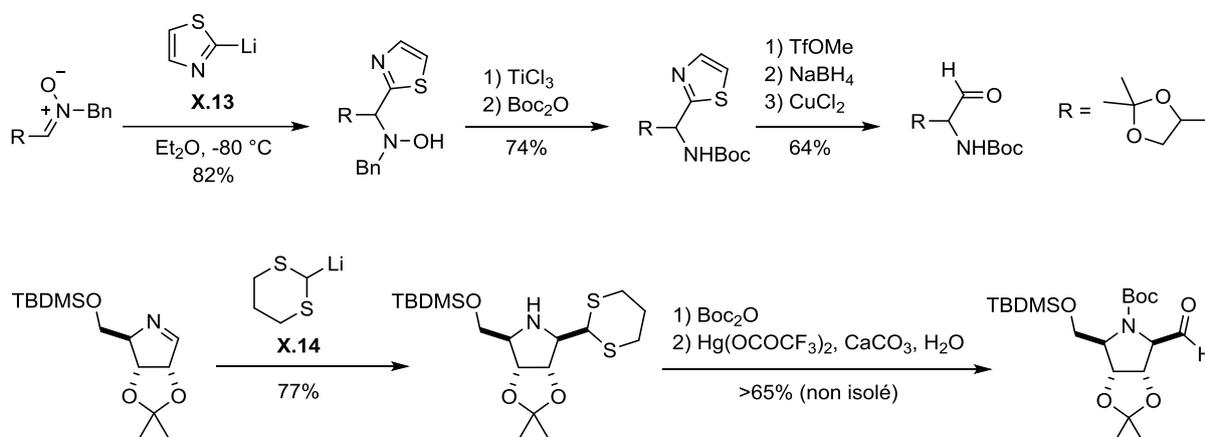
<sup>237</sup> Fehrentz, J.-A.; Castro, B. *Synthesis* **1983**, 1983, 676–678.

<sup>238</sup> Pour deux exemples d'amination catalysée par la proline, voir : (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5656–5657. (b) Vogt, H.; Vanderheiden, S.; Bräse, S. *Chem. Commun.* **2003**, 3, 2448–2449. Des méthodes oxydatives catalysées par du cuivre ont aussi été développées, voir : (c) Tian, J.-S.; Loh, T.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8417–8420. (d) Tian, J. S.; Loh, T. P. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5458–5460. Ces mêmes réactions ont été reportées plus tôt, à la fin des années 80, en utilisant une oxydation anodique : (e) Shono, T.; Matsumura, Y.; Katoh, S.; Inoue, K.; Matsumoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6083–6086. (f) Shono, T.; Matsumura, Y.; Katoh, S.; Takeuchi, K.; Sasaki, K.; Kamada, T.; Shimizu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2368–2372. L'utilisation de la chimie photorédox a aussi été envisagée pour cette transformation : (g) Cecere, G.; König, C. M.; Alleva, J. L.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11521–11524.

<sup>239</sup> Tian, J.-S.; Ng, K. W. J.; Wong, J.-R.; Loh, T.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9105–9109.

Cette méthode est très pratique, puisqu'elle fournit directement un aldéhyde protégé, permettant ainsi une manipulation plus aisée du motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde.

Enfin, la troisième étape concerne la formation d'une liaison C-C, en additionnant un équivalent de l'anion formyle sur une aldimine (ou un dérivé) par exemple.<sup>231,232c-d</sup> Deux équivalents d'anion formyles ont été largement employés : les thiazoles et les thioacétals (Schéma X-5). Le principe reste le même : l'addition du 2-lithiothiazole **X.13** ou du 1,3-dithian-2-yllithium **X.14** sur un dérivé d'imine,<sup>240</sup> suivie d'une libération de l'aldéhyde masqué fournit l' $\alpha$ -aminoaldéhyde correspondant.<sup>241</sup>



**Schéma X-5** : Utilisation des thiazoles et des dithianes pour formuler un dérivé d'aldimine.

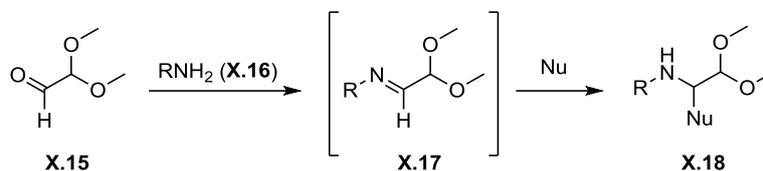
Ces quelques méthodes présentées de manière non exhaustive montrent l'incorporation du groupement  $\alpha$ -aminoaldéhyde sur les substrats. Or si ces techniques sont relativement présentes dans la littérature, ce n'est pas le cas de l'introduction directe du motif dérivé d' $\alpha$ -aminoaldéhyde entier sur d'autres composés. La méthode la plus décrite pour réaliser cette transformation repose sur l'utilisation du diméthoxyacétaldéhyde **X.15** (Schéma X-6).<sup>242</sup> Une

<sup>240</sup> Stratégie du thiazole : (a) Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F. L.; Merino, P.; Tejero, T.; Bertolasi, V. *Chem. – A Eur. J.* **1995**, *1*, 505–520. (b) Tomioka, K.; Satoh, M.; Taniyama, D.; Kanai, M.; Iida, A. *Heterocycles* **1998**, *47*, 77. (c) Merino, P.; Franco, S.; Merchán, F. L.; Tejero, T. *Synlett* **2000**, No. 4, 442–454. Stratégie du dithiane : (d) Seebach, D. *Synthesis* **1969**, 17–36. (e) Furneaux, R. H.; Schramm, V. L.; Tyler, P. C. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2599–2606. (f) Shimizu, M.; Kawamoto, M.; Niwa, Y. *Chem. Commun.* **1999**, No. 12, 1151–1152. (g) Mitkin, O. D.; Kurchan, A. N.; Wan, Y.; Schiwal, B. F.; Kutateladze, A. G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1841–1844.

<sup>241</sup> Pour des exemples de récupération de l'aldéhyde depuis le thiazole, applicable à la synthèse de composés  $\alpha$ -aminoaldéhyde, voir : (a) Dondoni, A. *Synthesis* **1998**, *1998*, 1681–1706. (b) Dondoni, A.; Marra, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2557–2600. Pour la déprotection du dithioacétal, compatible avec les  $\alpha$ -aminoaldéhydes, se référer à (c) Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287–290. (d) Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192–5201.

<sup>242</sup> (a) US20160159729. (b) WO2015024853. (c) WO2004013081. (d) WO2010031544. (e) Afarinkia, K.; Rees, C. W.; Cadogan, J. I. G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7175–7196. (f) Hayashi, Y.; Urushima, T.; Aratake, S.; Okano, T.; Obi, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 21–24.

amine **X.16** est condensée *in situ* sur la fonction aldéhyde libre du composé **X.15**, et une addition nucléophile sur l'aldimine **X.17** fournit le composé  $\alpha$ -aminoaldéhyde **X.18** correspondant.



**Schéma X-6** : Incorporation du motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde sur un nucléophile.

L'utilisation de réactifs généralement organométalliques pour cette transformation limite le champ d'application. Ici, la chimie radicalaire des xanthates apporterait une nouvelle approche à l'introduction d'un tel groupement, tout en jouissant de la grande tolérance qu'elle incombe.

### X.1.3. Xanthates, Amines et Aldéhydes

La stratégie employée ici est de faciliter l'introduction d'un motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde protégé sur des oléfines non activées diverses. De plus, la protection orthogonale des fonctions amine et aldéhyde confèrerait à cette méthode encore un autre avantage synthétique.

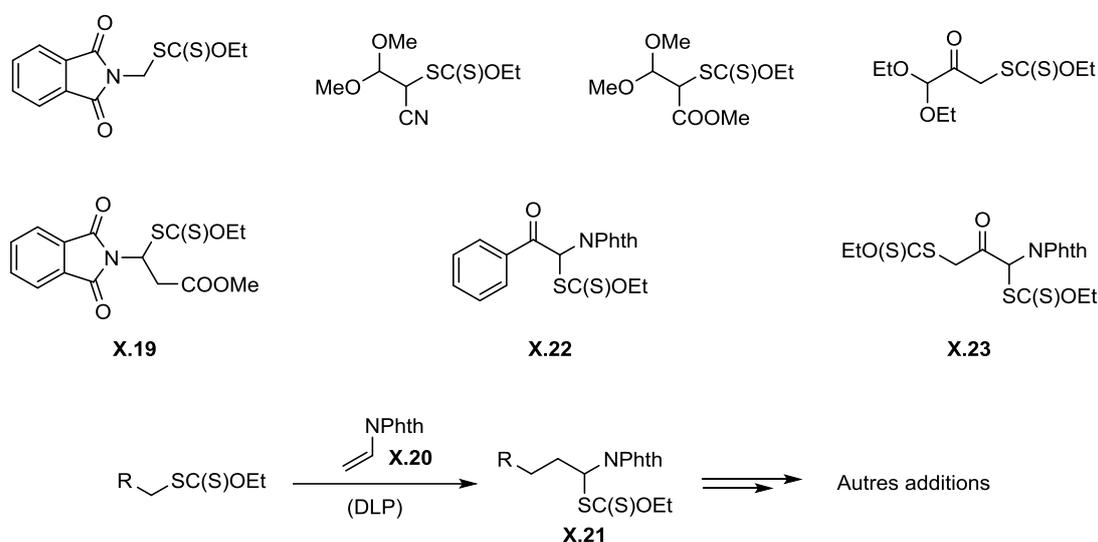
Nous nous sommes inspirés pour cela des travaux précédents effectués dans le laboratoire. Les xanthates de dérivés aminés, généralement sous forme de phtalimide, ont permis une réaction particulièrement efficace lors des additions sur des oléfines.<sup>243</sup> Il en est de même pour les xanthates portant des acétals.<sup>244</sup> Un accès aux acides  $\beta$ -aminés a été rapporté avec le xanthate **X.19**.<sup>245</sup> Les additions sur le phtalimide de vinyle **X.20** fournissent un xanthate bifonctionnel

<sup>243</sup> Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3279–3282.

<sup>244</sup> Pour des applications à la synthèse d'hétéroaromatiques, voir : (a) Mougin, C. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique, **2006**. (b) Zard, S. Z.; Mougin, C.; Sançon, J. *Heterocycles* **2007**, *74*, 211. Pour d'autres applications d'un xanthate portant un groupe acétal : voir (c) Wilkinson, J. A.; Ardes-Guisot, N.; Ducki, S.; Leonard, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8053–8056. (d) Guo, B.; Ge, L.; Huang, G.; Zhao, L.; Chen, J.; Cao, W.; Wu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 4013–4021.

<sup>245</sup> Han, S.; Jones, R. A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7192–7206.

**X.21** qui peut lui-même subir une seconde addition.<sup>246</sup> Les  $\alpha$ -phthalimidocétone **X.22** et **X.23** ont aussi été additionnés avec succès (Schéma X-7).<sup>247</sup>



**Schéma X-7 :** Quelques exemples de xanthates dérivés d'acétals et de phthalimides

Forts de ces constats, nous avons alors choisi de développer un nouveau xanthate, le xanthate **X.24** portant à la fois un groupement phthalimide et un acétal sur le même carbone, pouvant permettre l'introduction d'un motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde sur des oléfines non activées.

## X.2. Un Nouveau Xanthate Permettant l'Introduction d'un Aldéhyde et d'une Amine Protégés

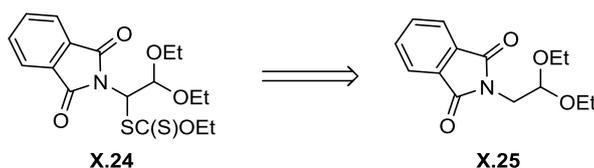
### X.2.1. Synthèse du xanthate **X.24**

L'approche du xanthate **X.24** a été effectuée en partant du phthalimidoacétal **X.25**, lui-même préparé par réaction du phthalimide de potassium sur le l'acétal de diéthyle du bromoacétaldéhyde, selon une procédure de la littérature (Schéma X-8).<sup>248</sup>

<sup>246</sup> Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6656–6666.

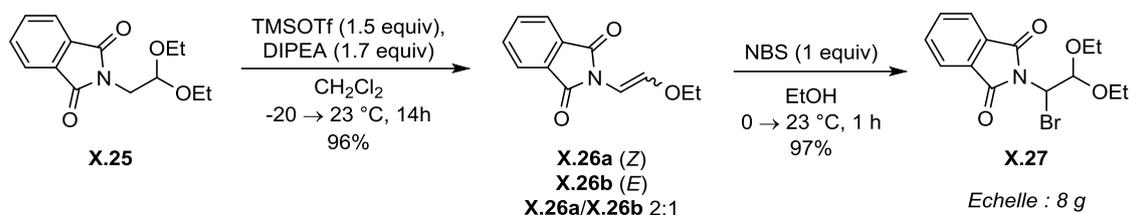
<sup>247</sup> (a) Tran, N. D. M.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3251–3264. (b) Anthore-Dalio, L.; Liu, Q.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8404–8407.

<sup>248</sup> Anderson, M. A.; Shim, H.; Raushel, F. M.; Cleland, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9246–9253.



**Schéma X-8** : Stratégie de synthèse du xanthate **X.24**.

La première étape consiste alors en une réaction d'élimination pour donner les alcènes isomères **X.26a** et **X.26b**. Pour ce faire, lors d'expériences préliminaires, l'utilisation de  $\text{KHSO}_4$  ou d'une résine acide (DOWEX) avait été envisagée mais n'avait donné aucun résultat.<sup>249</sup> Nous avons donc changé de stratégie et opté pour l'utilisation du triflate de triméthylsilyle (TMSOTf), qui a permis l'accès à un mélange d'isomères *Z* (**X.26a**) et *E* (**X.26b**) 2:1 avec un excellent rendement de 96%.<sup>250</sup> Le traitement de ce mélange par du NBS dans l'éthanol a fourni le composé bromé **X.27**, avec 97% de rendement (Schéma X-9).<sup>251</sup>



**Schéma X-9** : Accès au dérivé bromé **X.27**.

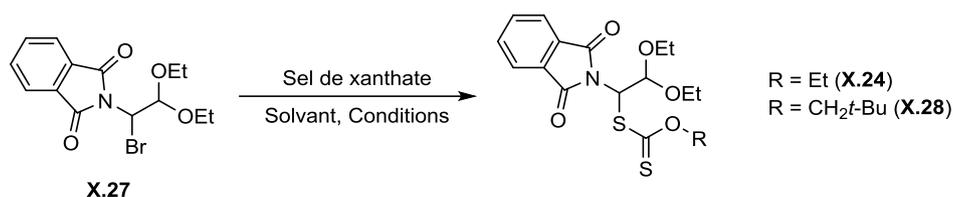
La substitution de ce bromure par le sel de xanthate en revanche, a été plus complexe (Tableau X-1). Le protocole usuel de substitution par le sel de xanthate d'éthyle **IV.3** dans l'acétone a montré une réaction lente, qui se dégrade au fil du temps. (Entrées 1 et 2). Changer de solvant pour l'acétonitrile ou le DMF n'a pas donné de meilleurs résultats. (Entrées 3, 4 et 5). Ayant déjà été confronté à une substitution difficile par le sel de xanthate plus tôt dans ce manuscrit,<sup>252</sup> nous avons changé le sel de xanthate d'éthyle **IV.3** pour celui de néopentyle **VI.28**. La réaction dans l'acétone ne fournit toujours pas le composé désiré, cependant la réaction dans l'acétonitrile a permis d'obtenir un ratio **X.27/X.28** de 1:2. (Entrées 6 et 7). Une conversion complète a été observée lors de la réaction dans le DMF à 70 °C, et le xanthate **X.28** a été isolé avec un rendement de 56%, 68% lors de la synthèse sur une échelle de 5 g.

<sup>249</sup> (a) White, L. V. *Résultats non publiés*. (b) Howes, P. D.; Smith, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6595–6598.

<sup>250</sup> Gassman, P. G.; Burns, S. J.; Pfister, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1449–1457.

<sup>251</sup> US20020147203

<sup>252</sup> Ici, la réaction est défavorisée, sûrement à cause de l'encombrement qu'induit le phthalimide. Il faut utiliser un xanthate plus résistant aux dégradations dans ces conditions. Voir : VI.2.2.2

**Tableau X-1** : Substitution du brome pour accéder au xanthate : recherche des conditions.

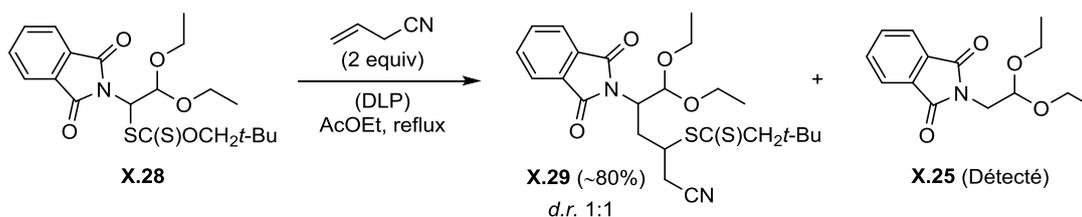
Entrée	Sel de xanthate	Solvant	Conditions	Résultat
1	Xanthate d'éthyle <b>IV.3</b>	Acétone	23 °C, 1 h	Pas de réaction
2	Xanthate d'éthyle <b>IV.3</b>	Acétone	23 °C, 18 h	Dégradation
3	Xanthate d'éthyle <b>IV.3</b>	Acétonitrile	23 °C, 2 h	Pas de réaction
4	Xanthate d'éthyle <b>IV.3</b>	Acétonitrile	50 °C, 18 h	Dégradation
5	Xanthate d'éthyle <b>IV.3</b>	DMF	23 °C, 6 h	Dégradation
6	Xanthate de néopentyle <b>VI.28</b>	Acétone	23 °C, 18 h	Pas de réaction
7	Xanthate de néopentyle <b>VI.28</b>	Acétonitrile	50 °C, 18 h	<b>X.27/X.28</b> 1:2 <sup>a</sup>
8	Xanthate de néopentyle <b>VI.28</b>	DMF	70 °C, 8 h	<b>X.28</b> (68 %)

(a) Obtenu par analyse RMN du brut réactionnel

Le xanthate **X.28** a donc été obtenu par une synthèse très efficace, ne nécessitant pas de chromatographies lors des purifications. Ce xanthate a pu être préparé sur une échelle de 8 g pour les deux premières étapes, puis de 5 g pour la substitution, avec un rendement global de 63%.

### X.2.2. Application : additions sur des alcènes terminaux

Le xanthate **X.28** a été mis en réaction avec différentes oléfines. La première réaction impliquant le cyanure d'allyle a donné le composé d'addition attendu, avec un sous-produit, difficilement séparable du xanthate **X.29** (Schéma X-10).

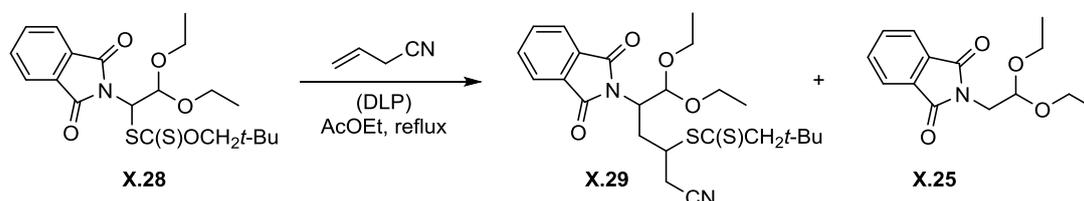
**Schéma X-10** : Addition du xanthate **X.28** sur le cyanure d'allyle.

Ce dernier, identifié comme étant le composé **X.25**, a été formé pendant la réaction probablement par abstraction d'un hydrogène, par le radical dérivé de **X.28**, d'une autre espèce présente dans le milieu (Tableau X-2, Entrée 1). Par correction avec l'analyse RMN  $^1\text{H}$ , le rendement de la réaction est fixé à 80% pour **X.29**.

Nos premiers soupçons se sont portés sur le solvant. Ce xanthate n'est peut-être pas suffisamment réactif pour s'ajouter sur l'oléfine plus rapidement que pour extraire un atome d'hydrogène d'une molécule de solvant. Normalement, cette réaction n'est pas observée, l'addition étant très favorisée par rapport à la dégradation de l'acétate d'éthyle avec la chimie des xanthates. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons conduit notre réaction dans le benzène, ne permettant pas l'abstraction, mais l'acétal **X.25** fut quand même détecté dans un ratio similaire au précédent (Entrée 2).

Nous avons alors pensé à une abstraction d'hydrogène intermoléculaire avec d'un xanthate ou de l'oléfine. Pour tenter d'enrayer le problème, nous avons effectué la réaction avec un milieu plus dilué (Entrée 3) ou avec 10 équivalents d'oléfine (Entrée 4), mais sans succès.

**Tableau X-2** : Variation des conditions réactionnelles et leur effet sur la formation du composé **X.25**



Entrée	Quantité d'oléfine	Solvant	Ratio <b>X.29/X.25</b> <sup>a</sup>
1	2 équivalents	Acétate d'éthyle (1 M)	9:1
2	2 équivalents	Benzène (1M)	8:2
3	2 équivalents	Acétate d'éthyle (0.3 M)	9:1
4	10 équivalents	Acétate d'éthyle (1 M)	9:1

(a) Mesuré par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel

Pour l'heure, les raisons de la réduction apparente du xanthate **X.28** pour donner le composé **X.25** lors des réactions d'additions nous sont encore très obscures.<sup>253</sup> En changeant les conditions de purification, le xanthate **X.29** a pu être isolé avec un rendement de 76%.

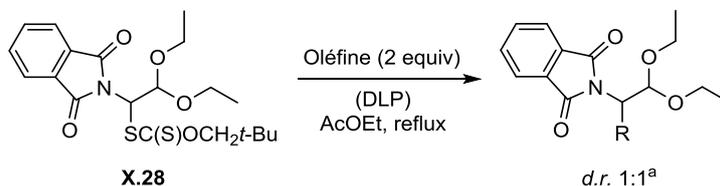
<sup>253</sup> Des réactions secondaires ont déjà été observées par le passé en utilisant la chimie des xanthates avec des dérivés d'aldéhydes. Cependant, à cause de la géométrie de notre xanthate, ces hypothèses ne peuvent pas s'appliquer. Voir : Binot, G. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique. 2004.

Pour comprendre un peu plus la réactivité apparemment exotique de ce xanthate, nous avons étudié son comportement lors de l'addition sur d'autres oléfines que le cyanure d'allyle (Tableau X-3).

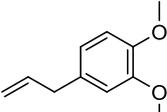
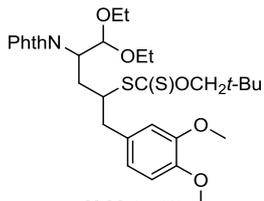
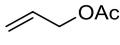
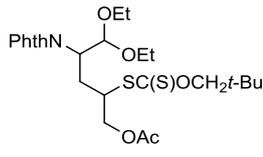
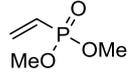
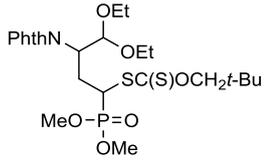
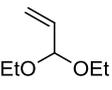
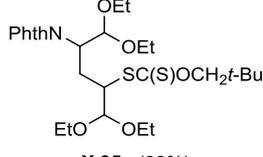
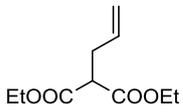
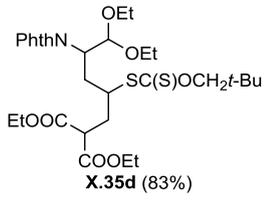
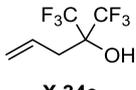
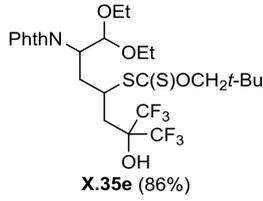
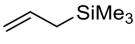
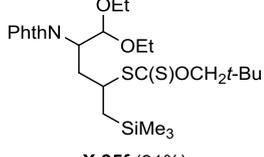
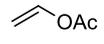
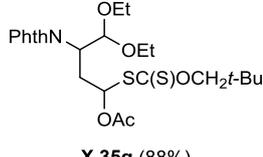
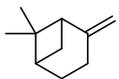
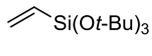
La réaction secondaire a été observée lors des additions sur pinacolato boronate d'allyle **X.30** et sur l'allyle vératrole **X.31**, dont le produit réduit **X.25** a été détecté dans les bruts réactionnels. Cependant les composés **X.32** et **X.33** ont pu être isolés et obtenus avec des rendements de 75% et 55% respectivement.

Aucune formation du produit **X.25** n'a cependant été observée lors des additions sur les oléfines **X.34a-g** et les produits **X.35a-g** ont pu être isolés sous forme de mélanges de diastéréoisomères dans de bons rendements allant de 49% à 91%. La diversité des oléfines qui peuvent subir la réaction montre encore une fois la puissance et la facilité de cette réaction d'addition radicalaire par transfert de xanthate. Cependant, une dégradation a été observée lors de l'addition sur le  $\beta$ -pinène **X.34h** et étrangement, aucune réaction n'a eu lieu sur le dérivé silylé **X.34i** alors qu'un excellent rendement fut obtenu avec son homologue **X.34f**.

Tableau X-3 : Examen du champ des oléfines réactives avec le xanthate **X.28**



Oléfine	Produit (rendements)	Oléfine	Produit (rendements)
	 <b>X.29</b> (76%)	 <b>X.30</b>	 <b>X.32</b> (76%) <b>X.32/X.25</b> 8:2 <sup>a</sup>

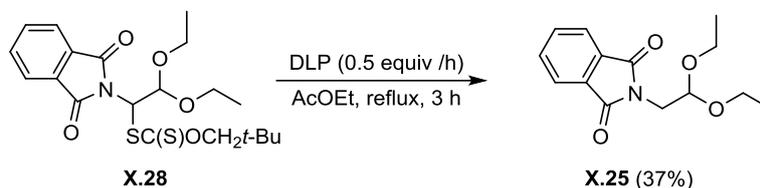
 <p><b>X.31</b></p>	 <p><b>X.33</b> (55%) <b>X.33/X.25</b> 7:3<sup>a</sup></p>	 <p><b>X.34a</b></p>	 <p><b>X.35a</b> (75%)</p>
 <p><b>X.34b</b></p>	 <p><b>X.35b</b> (49%)</p>	 <p><b>X.34c</b></p>	 <p><b>X.35c</b> (83%)</p>
 <p><b>X.34d</b></p>	 <p><b>X.35d</b> (83%)</p>	 <p><b>X.34e</b></p>	 <p><b>X.35e</b> (86%)</p>
 <p><b>X.34f</b></p>	 <p><b>X.35f</b> (91%)</p>	 <p><b>X.34g</b></p>	 <p><b>X.35g</b> (88%)</p>
 <p><b>X.34h</b></p>	<p>Dégradation</p>	 <p><b>X.34i</b></p>	<p>Pas de réaction</p>

(a) Mesuré par RMN du mélange brut

Ces premiers exemples démontrent la large tolérance de la chimie radicalaire des xanthates. La réaction a eu lieu sur des substrats très variés, portant des groupements polaires ou non, sans forcément recourir à des groupements protecteurs.

La dimérisation du xanthate a aussi été envisagée. Le principe repose sur l'introduction d'une quantité stœchiométrique de DLP dans une solution ne contenant que le xanthate **X.28**. La quantité de radicaux actifs issus de **X.28** est alors assez importante pour permettre les

dimérisations par recombinaison de radicaux, jusqu'alors très défavorisée.<sup>254</sup> Cette réaction permettrait alors d'obtenir le dimère (Schéma X-11). Malheureusement, la réaction n'a fourni que le composé réduit **X.25** avec un rendement médiocre de 37%.



**Schéma X-11** : Tentative de dimérisation du xanthate **X.28**

Les résultats obtenus jusqu'alors permettent difficilement de rationaliser l'apparition du composé **X.25**. Changer la polarité des partenaires oléfines n'a pas l'air de l'influencer. Quoiqu'il en soit, une étude plus poussée est nécessaire pour déterminer l'origine de cette réduction parasite.

### X.2.3. Déxanthylation réductrice

Comme précisé dans l'introduction (paragraphe I.4.2.2), le groupement xanthate est rarement présent, sur les composés d'intérêt. Nous avons alors choisi d'effectuer une réaction de déxanthylation réductrice, comme présenté plus tôt. Parmi la multitude de conditions réactionnelles possible, nous avons choisi l'utilisation de l'acide hypophosphoreux, pour sa simplicité, son efficacité et son coût peu élevé.<sup>255</sup>

L'application de cette synthèse sur le xanthate **X.35a** a permis l'obtention avec un très bon rendement de 94% du composé réduit **XI.36**. Même le dérivé boré, relativement sensible, a bien toléré la réaction qui a fourni le composé **XI.37** avec un rendement de 68% à partir du xanthate **X.28**, cette fois ci sans purification intermédiaire de l'adduit xanthate **X.32**.

<sup>254</sup> Un exemple de dimérisation peut être trouvé dans la référence suivante Gagosz, F. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique, **2002**

<sup>255</sup> (a) Barton, D. H. R.; Ok Jang, D.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5709–5712. (b) Boivin, J.; Jrad, R.; Juge, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1645–1648.

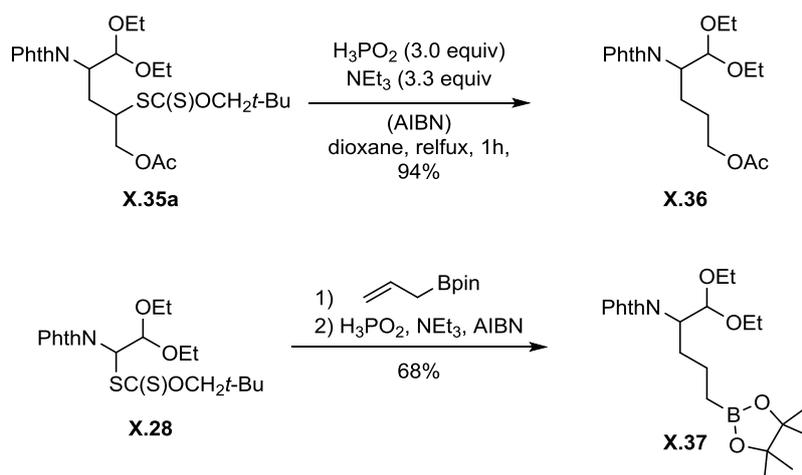


Schéma X-12 : Déxanthylation réductive appliquée au adduits du xanthate **X.28**.

Malgré la réaction secondaire consommant prématurément le xanthate dans certains cas, la réaction d'addition radicalaire ainsi que la déxanthylation ont l'air très efficaces. Le projet est toujours en cours, mais ces premiers résultats nous montrent que notre méthode pourrait bien apporter une nouvelle solution à l'introduction d'un groupement  $\alpha$ -aminoaldéhyde sur des substrats variés.

#### X.2.4. Un nouvel accès aux 7-amino-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazines

Malgré leurs propriétés pharmaceutiques intéressantes, les composés du type 7-amino-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazines (**X.38**) sont relativement peu représentés dans la littérature, et par conséquent, peu de méthodes ont été décrites pour leur préparation. La voie principale consiste à former le noyau 5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine (**X.39**) en partant de la pyrazine correspondante **X.40**, par l'application de la synthèse d'indoles de Larock,<sup>256</sup> avec ou sans catalyseur métallique. Le composé **X.39** est alors converti en son dérivé 7-aminé par nitration et sa réduction subséquente,<sup>257</sup> ou halogénéation suivie un couplage de Goldberg avec un dérivé aminé.<sup>258</sup> Un brevet datant de 2012 relate l'invention d'un composé bioactif ayant un cœur 7-

<sup>256</sup> (a) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689–6690. (b) Larock, R. C. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1435–1442. Pour une application à la synthèse de composés 5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine, voir (c) Hopkins, C. R.; Collar, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8087–8090, et les références citées.

<sup>257</sup> Yizun, J.; Adams, G. E.; Parrick, J.; Stratford, I. J. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 511–516.

<sup>258</sup> (a) Goldberg, I. *Ber. der Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691–1692. (b) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954–6971.

amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazine, dont les analogues ont été obtenus par les deux méthodes présentées ci-avant (Schéma X-13).<sup>259</sup>

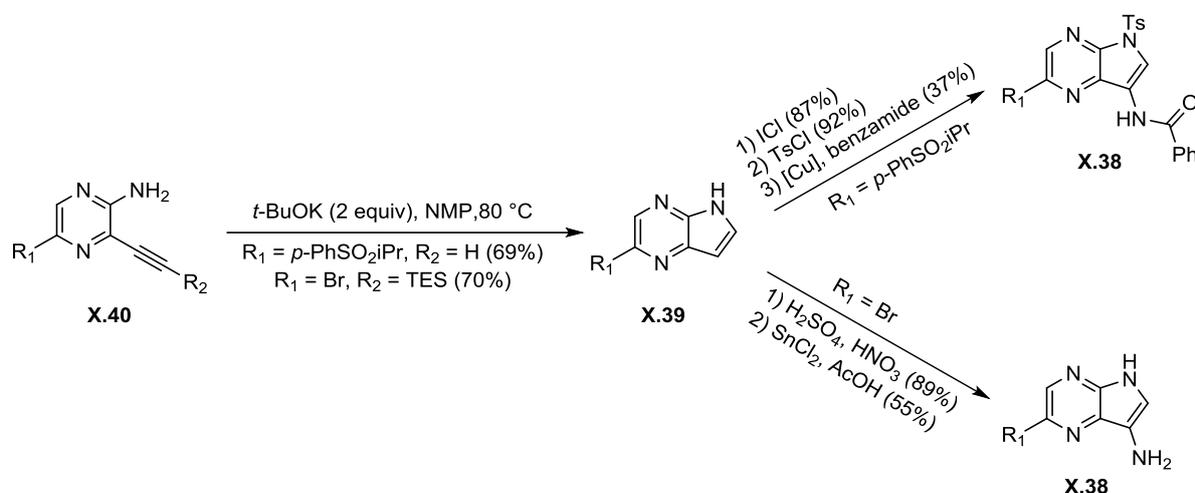


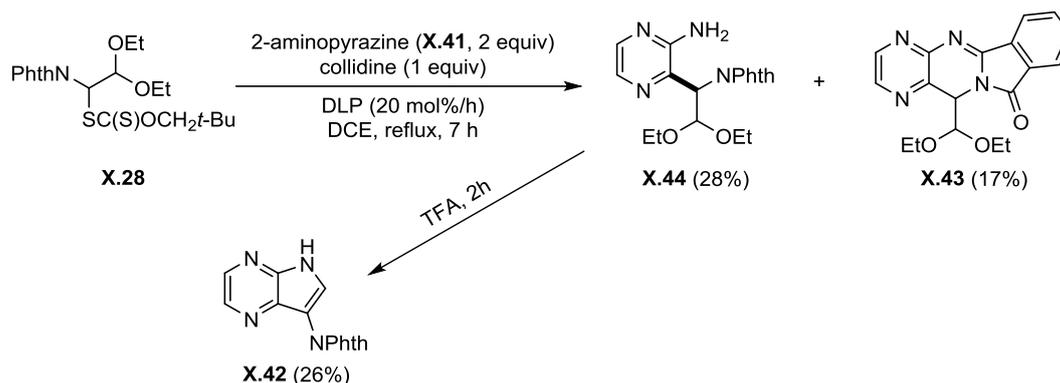
Schéma X-13 : Deux approches à la synthèse des noyaux 7-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazines.

Le xanthate **X.28** permettrait par exemple une autre synthèse directe de ce genre de composés (Schéma X-14). L'addition radicalaire du xanthate **X.28** sur la 2-aminopyrazine **X.41** suivie de la condensation de l'amine sur l'aldéhyde en condition acide fournit le dérivé 7-phthalimido-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazine (**X.42**). La collidine dans la première étape permet de garder un milieu basique pour éviter l'hydrolyse prématurée de la fonction acétal. Le rendement est certes modeste, mais non optimisé. Nous profitons ici de la sélectivité exceptionnelle de l'addition radicalaire sur des dérivés pyrazines pour obtenir le composé substitué en position 3.<sup>260</sup> La déprotection sélective du motif aldéhyde permet de cycliser sur l'amine de la pyrazine, qui n'a pas besoin de protection pendant la synthèse.

Un sous-produit intéressant a été isolé durant l'étape d'addition radicalaire. Il s'agit du composé **X.43** résultant de la condensation d'une partie du motif phthalimide du produit **X.44** sur l'amine de la pyrazine **X.41**. Pour éviter cette réaction, nous pourrions utiliser une pyrazine portant une amine secondaire par exemple, nous aurions alors une possibilité d'accès directe aux composés 5-alkyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazines.

<sup>259</sup> WO2012/178123

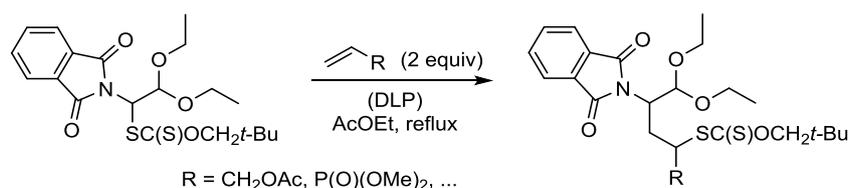
<sup>260</sup> Voir paragraphe IV.3.4.3



Cette réaction est un exemple possible, bien que non optimisé, de nouvelles préparations de composés hétéroaromatiques en exploitant la chimie radicalaire du xanthate **X.28**.

\*\*\*

Le développement de ce xanthate **X.28** a permis l'introduction fructueuse du motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde sur des oléfines très variées, avec des rendements allant de 49% à 91%. Le groupement phthalimido-acétal présente l'avantage d'être orthogonal et permet donc de déprotéger sélectivement un seul des deux groupements. La réduction du groupement xanthate par l'action de l'acide hypophosphoreux en conditions radicalaires a montré sa comptabilité avec ce groupement (Schéma X-15).



Un produit secondaire a cependant été obtenu. C'est le motif réduit **X.25** dont la formation est pour le moment inexpliquée. Malgré cela cette méthode de fonctionnalisation d'oléfines permet d'apporter une autre alternative efficace aux méthodes organométalliques lors de l'incorporation d'un motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde.

La nouvelle synthèse d'hétérocycles tels que les 7-amino-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazines a été envisagée et les premiers résultats sont très encourageants. Beaucoup d'autres valorisations

du motif sont alors envisageables, quelques exemples non exhaustifs sont présentés ci-après (Schéma X-16).

Outre l'addition du xanthate sur une oléfine, il est possible d'utiliser le composé **X.35g** pour accéder au pyrrole correspondant **X.45**, comme il a été décrit plus tôt dans ce manuscrit.<sup>261</sup> Cette voie d'accès est d'autant plus intéressante que la formation des dérivés 3-aminopyrroles reste un challenge synthétique.<sup>262</sup> L'addition du xanthate **X.28** sur l'oléfine **X.46**, suivie de la cyclisation radicalaire correspondante pourrait donner l'indoline **X.47** ainsi que des dérivés de tryptophane.<sup>263</sup> Les produits d'additions peuvent alors être condensés sur d'autres, à l'instar de la formation du produit **X.42**, ou encore la cyanamide **X.48**, qui pourrait donner un nouvel accès aux dérivés d'aminoimidazoles fonctionnalisés **X.49**, connus entre autres pour leur propriétés antibiotiques.<sup>264</sup> Le produit d'addition **X.35c** quant à lui présente un motif dialdéhyde 1,5. En présence d'une amine, il pourrait donc cycliser et donner le dérivé 3-aminopyridine correspondant **X.50**.<sup>265</sup> Enfin, l'autocondensation de deux xanthates permettrait d'obtenir les déhydro pyrazines **X.51**.<sup>266</sup>

---

<sup>261</sup> (a) Voir paragraphe I.4.2.1. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Synlett* **2017**, 28, 2685–2696. (c) Des études préliminaires ont des résultats encourageants lors de la formation du 3-phtalimidopyrrole correspondant : Cheibas, C.; Revil-Baudard, V. L.; *Résultats non publiés*.

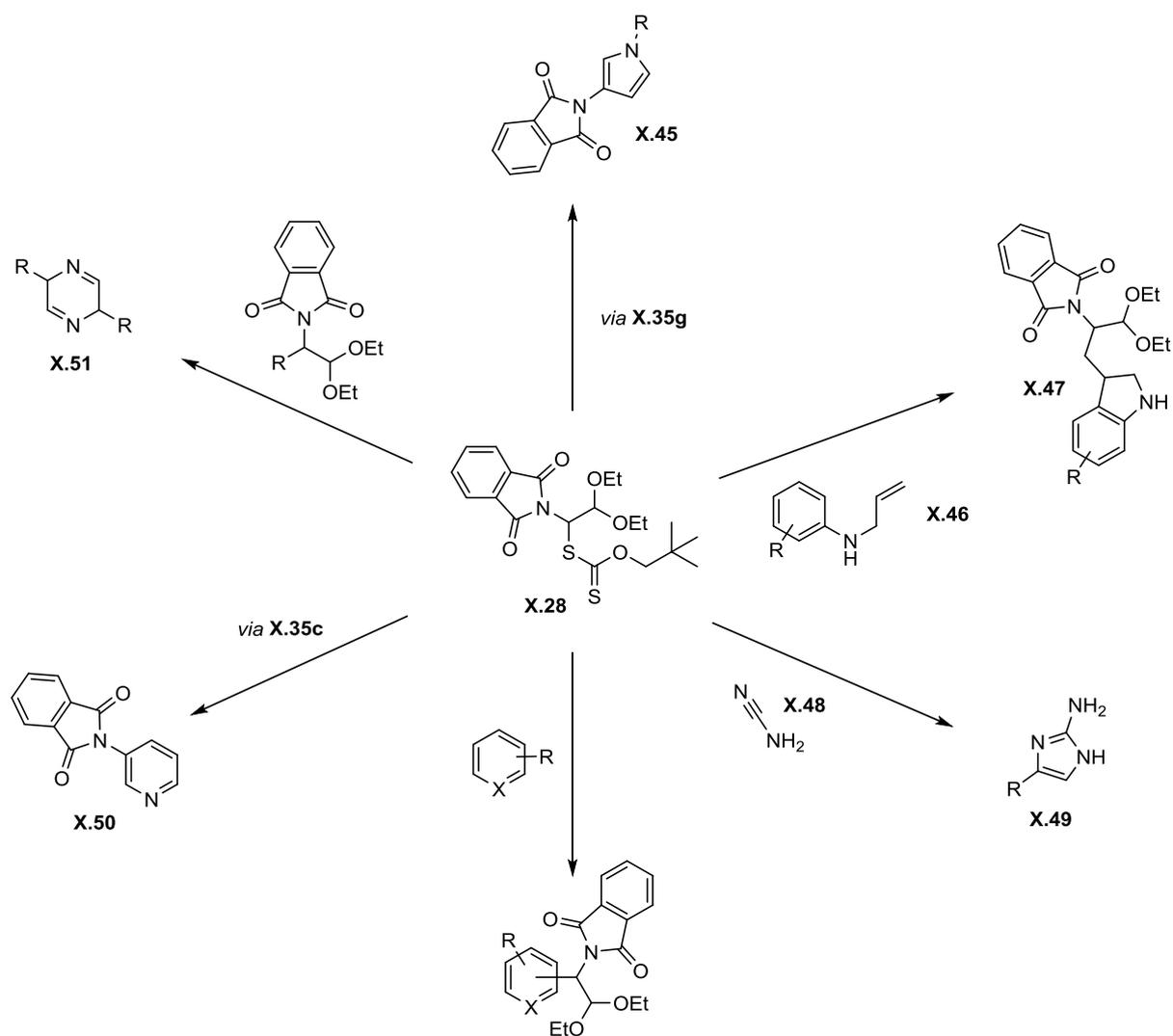
<sup>262</sup> Pour quelques exemples d'accès aux dérivés de 3-aminopyrroles, voir (a) Fu, L.; Gribble, G. *Synthesis* **2008**, 2008, 788–794. (b) Korakas, D.; Varvounis, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 611–614. (c) Bray, B. L.; Mathies, P. H.; Naef, R.; Solas, D. R.; Tidwell, T. T.; Artis, D. R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6317–6328. (d) Cobb, J.; Demetropoulos, I. N.; Korakas, D.; Skoulika, S.; Varvounis, G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4485–4494. (e) Morgan, K. J.; Morrey, D. P. *Tetrahedron* **1966**, 22, 57–62.

<sup>263</sup> Ly, T.-M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533–2536.

<sup>264</sup> (a) US20090263438, (b) Harris, T. L.; Worthington, R. J.; Melander, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4516–4519.

<sup>265</sup> Debien, L.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3808–3811.

<sup>266</sup> Tonsiengsom, F.; Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Synthesis* **2006**, No. 1, 49–54.



**Schéma X-16 :** Quelques applications possibles de l'introduction d'un motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde par la chimie des xanthates.

Les synthèses présentées ici ne sont que des exemples parmi tant d'autres, mais reflètent bien le potentiel synthétique que représente l'incorporation d'un tel groupement sur des composés oléfiniques ou hétéroaromatiques.



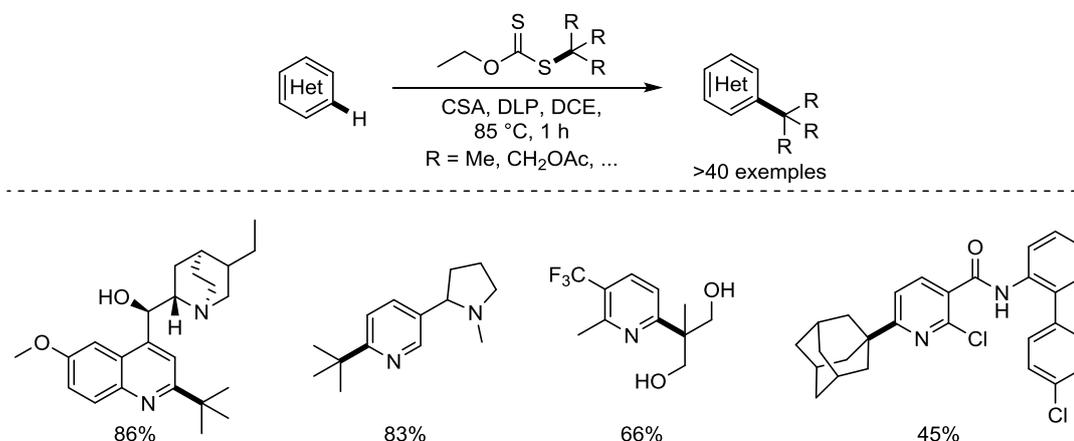
# **CONCLUSION**



Au cours de ces travaux de thèse, nous avons démontré la faisabilité de l'introduction de différents groupements fonctionnels d'intérêt pharmacologique sur des cycles hétéroaromatiques simples ainsi que sur des principes actifs de médicaments ou de produits phytosanitaires.

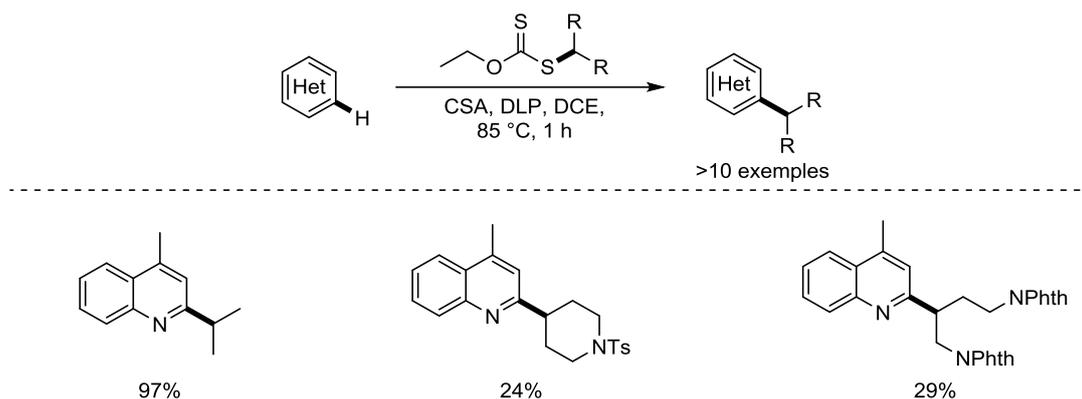
Par exemple, dans le Chapitre IV, nous avons développé une méthode pratique et relativement générale pour introduire un groupement *tert*-butyle sur des cycles hétéroaromatiques, cet outil, complémentaire à ceux de la littérature, nous a permis d'alkyler avec succès une quarantaine de substrats avec des rendements allant de 12 à 95%. La simplicité expérimentale et le faible coût des produits de départ fait de cette méthode un atout pour la recherche de candidats bioactifs, manuellement, ou par synthèse automatisée.

Cette étude a alors été élargie à l'introduction de motifs plus complexes. Ainsi, un diol tertiaire a pu être incorporé, permettant par exemple, d'améliorer la solubilité du composé dans l'eau. De même, un adamantane, structure atypique et très prisée par les chimistes médicaux peut être introduite dans des conditions similaires (Schéma , Chapitre V).



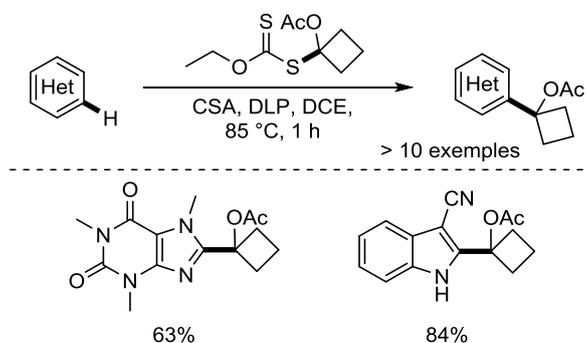
**Schéma 1 :** Exemples sélectionnés de fonctionnalisation d'hétérocycles aromatiques plus ou moins élaborés.

Dans un second temps, nous avons étudié la possibilité d'étendre cette réaction à des radicaux moins stabilisés, le radical isopropyle (Chapitre VI). La transformation s'est avérée possible et ouvre la possibilité d'incorporer d'autres centres secondaires par la chimie des xanthates sur des noyaux hétéroaromatiques. Cette étude apporte une nouvelle possibilité pour valoriser un xanthate issu d'une addition radicalaire. Généralement secondaire, ce dernier peut alors être utilisé lors d'additions intermoléculaires sur des hétéroaromatiques (Schéma ).



**Schéma 2 :** Exemples sélectionnés d'incorporation d'un centre secondaire sur la lépidine par la chimie des xanthates

Certains radicaux, par leur contrainte géométrique et donc une instabilité accrue, sont très compliqués à générer par la chimie des xanthates. En ajoutant un groupement acétoxy, stabilisateur, sur le centre radicalaire contraint, nous avons réussi à surmonter cette difficulté (Chapitre VII). Cela nous a permis de proposer une nouvelle méthode pour introduire, par exemple, un motif cyclobutanol sur des composés hétéroaromatiques. Ce motif a des propriétés pharmaceutiques très intéressantes, mais relativement inexplorées à cause de sa difficulté d'accès (Schéma ). Ce projet est en cours de développement mais a déjà fourni des résultats préliminaires très encourageants tant lors des additions sur des dérivés hétéroaromatiques que sur les oléfines.

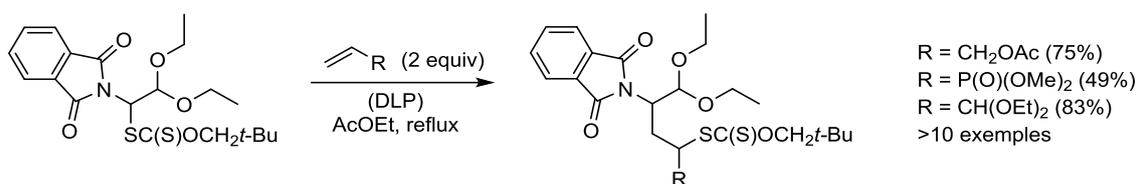


**Schéma 3 :** Incorporation du motif cyclobutanol sur des hétéroaromatiques : exemples sélectionnés.

Nous avons aussi envisagé l'introduction d'un motif dichlorométhyle par le biais de la chimie des xanthates sur des noyaux hétéroaromatiques. Bien que la préparation du xanthate ait été un succès, permettant une alternative à la synthèse déjà publiée mais beaucoup plus fastidieuse, seule la caféine semble permettre la réaction correctement sans induire de dégradations (Chapitre VIII).

Nous nous sommes alors intéressés à la fonctionnalisation régiosélective de la position 5 de composés *N*-alkylimidazole de la position 5. Bien que les résultats préliminaires aient montré une régiosélectivité totale, les conditions utilisées ne permettent pas une alkylation efficace de ce noyau. Peut-être faudrait-il envisager d'autres conditions que la chimie des xanthates pour ce faire, ou alors changer de stratégie et fonctionnaliser un précurseur du noyau imidazole, acceptant plus facilement les additions radicalaires (Chapitre IX).

Enfin, la chimie des xanthates ne se cantonne pas à la modification de cycles hétéroaromatiques préexistants, elle permet aussi leur préparation. Pour cela, nous avons développé un nouveau réactif xanthate, portant un motif  $\alpha$ -aminoaldéhyde. Généralement, ces groupements sont très complexes à obtenir et à manipuler, mais les groupements protecteurs, judicieusement sélectionnés ici, permettent leur préparation et leur réaction de manière très aisée. Les groupements phtalimido et acétal présentent l'avantage d'être orthogonaux en termes de réactivité et permettent donc de déprotéger sélectivement un seul des deux groupements (Chapitre X). Les additions radicalaires ont montré la possibilité d'incorporer un tel motif à des oléfines très variées avec des rendements allant de 49% à 91% (Schéma ).



**Schéma 4** : Addition radicalaire du motif  $\alpha$ -phtalimido acétal sur des oléfines. Exemples sélectionnés

\*\*\*

Au cours de ce travail de thèse, nous avons donc pu comprendre un peu plus la réactivité exceptionnelle de ces composés que sont les xanthates, en les impliquant dans des réactions de modification de composés bioactifs, un domaine de recherche très compétitif en ce moment. De plus la combinaison de cette chimie radicalaire avec la chimie ionique « usuelle » a permis l'accès à des structures très intéressantes et prometteuses, comme les 7-amino-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazines (**X.42**).

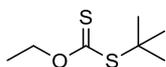
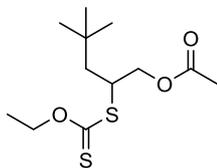
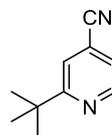
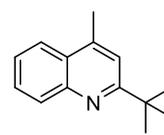
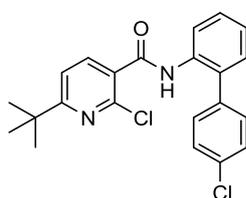
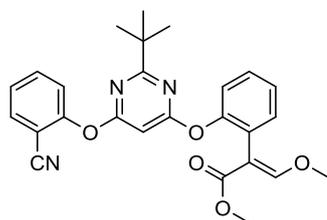
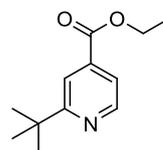
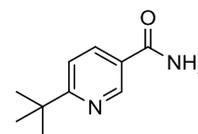
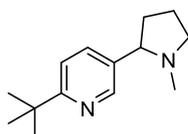
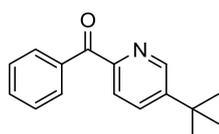
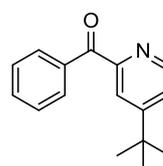
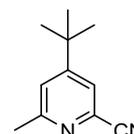
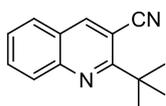
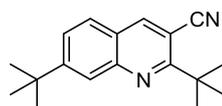
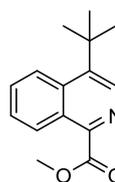
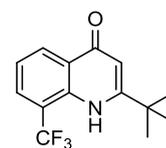


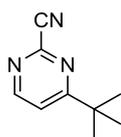
# **PARTIE EXPÉRIMENTALE**



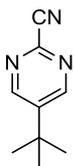
## Summary of Described Compounds

Chapitre IV : Incorporation du Motif *tert*-Butyle sur des Cycles Hétéroaromatiques

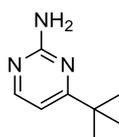
**IV.2****IV.6****IV.8a****IV.10****IV.17****IV.18****IV.23a****IV.33****IV.35****IV.38c****IV.38d****IV.40****IV.52a****IV.52b****IV.55****IV.59**



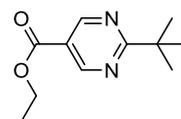
**IV.61a**



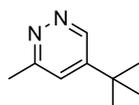
**IV.61b**



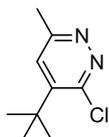
**IV.63**



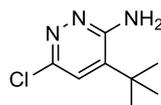
**IV.65**



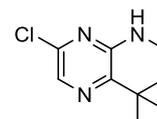
**IV.67**



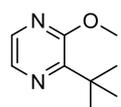
**IV.70**



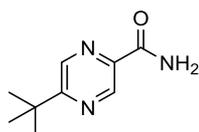
**IV.72**



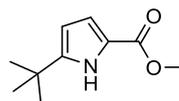
**IV.77**



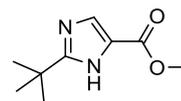
**IV.79**



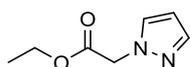
**IV.83**



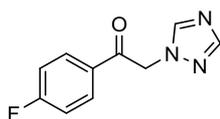
**IV.86**



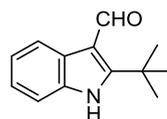
**IV.91**



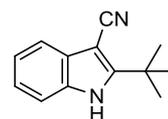
**IV.94**



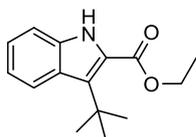
**IV.95**



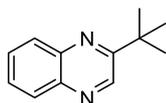
**IV.98**



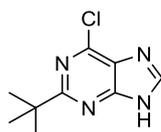
**IV.99**



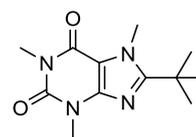
**IV.101**



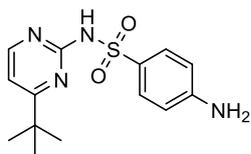
**IV.104**



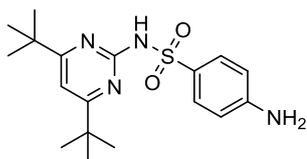
**IV.109b**



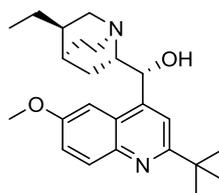
**IV.111**



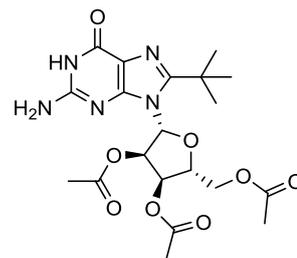
IV.113a



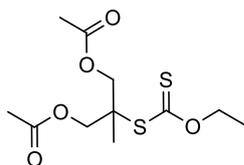
IV.113b



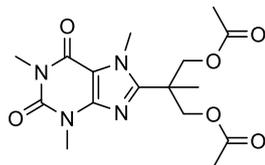
IV.115



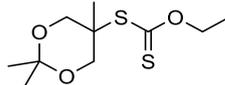
IV.119

Chapitre V : Extension de la Réaction de *tert*-Butylation à d'Autres Xanthates Tertiaires

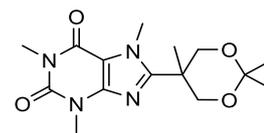
V.2



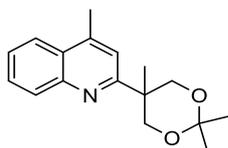
V.10



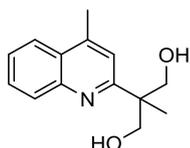
V.11



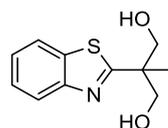
V.15



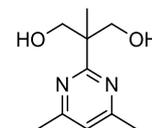
V.16



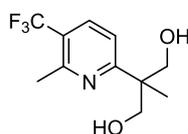
V.17



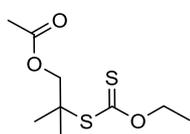
V.18



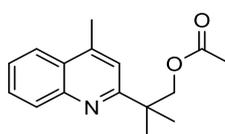
V.19



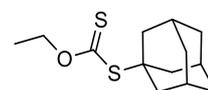
V.20



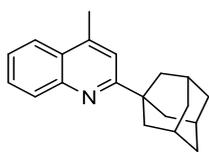
V.22



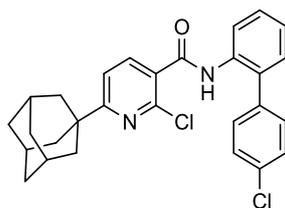
V.25



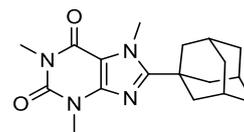
V.36



**V.38**

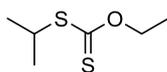


**V.39**

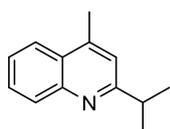


**V.40**

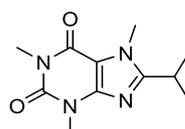
Chapitre VI : Ouverture : Addition de Radicaux Secondaires sur des Composés Hétéroaromatiques par la Chimie des Xanthates



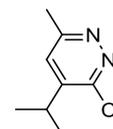
**VI.1**



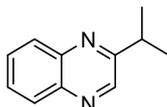
**VI.3**



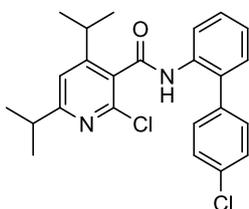
**VI.5**



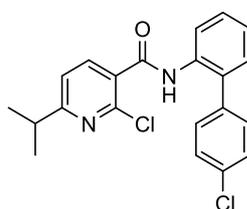
**VI.6**



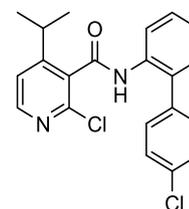
**VI.7**



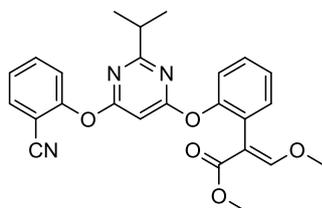
**VI.8a**



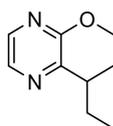
**VI.8b**



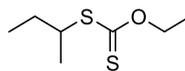
**VI.8c**



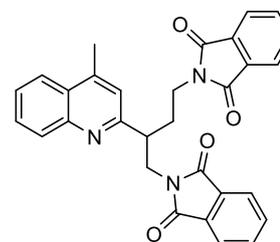
**VI.9**



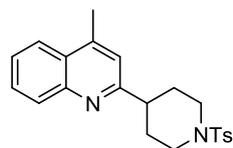
**VI.10**



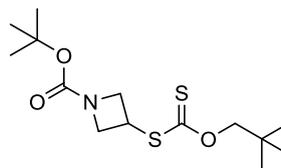
**VI.14**



**VI.21**

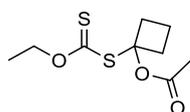


VI.23

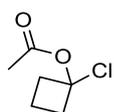


VI.24b

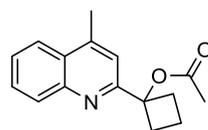
Chapitre VII : Développement d'un Xanthate Dérivé du Cyclobutane pour Permettre l'Addition de Cycles à 4 Chaînon



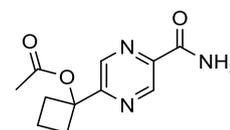
VII.1



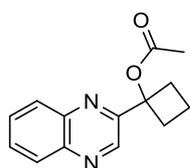
VII.8



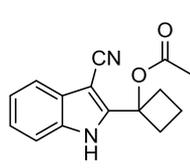
VII.11



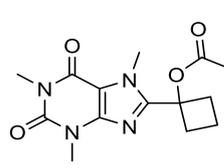
VII.12



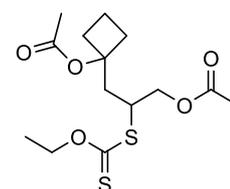
VII.13



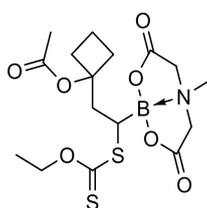
VII.14



VII.15

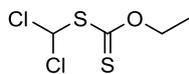


VII.17

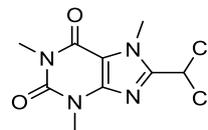


VII.18

Chapitre VIII : Synthèse d'un Xanthate de S-dichlorométhyle et ses Applications

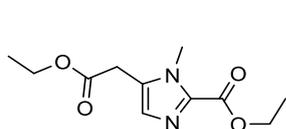


VIII.16

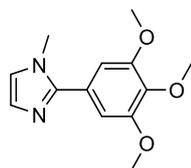


VIII.18

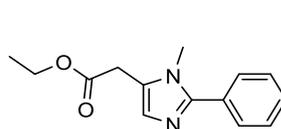
Chapitre IX : Alkylation Régiosélective de la Position 5 des *N*-alkylimidazoles



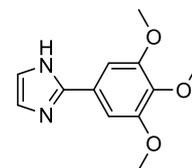
IX.11



IX.27

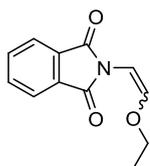


IX.28

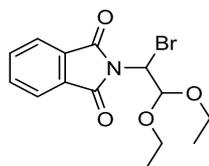


IX.30

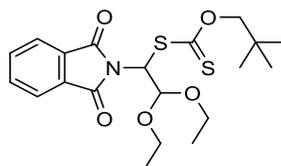
Chapitre X : Addition d'un Motif  $\alpha$ -Aminoaldéhyde sur des Oléfines



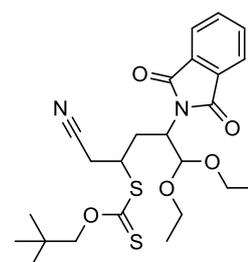
X.26



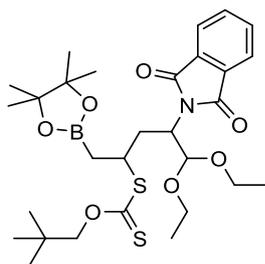
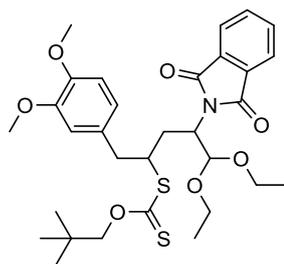
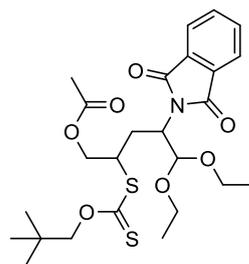
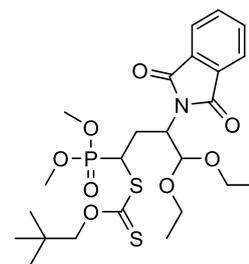
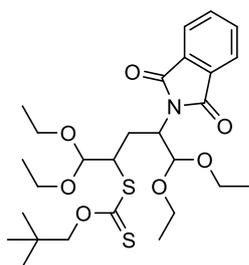
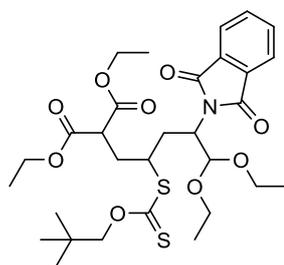
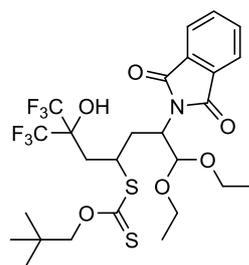
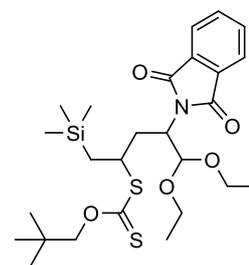
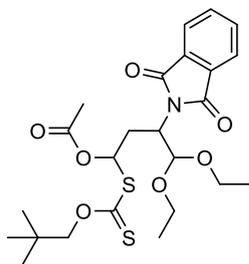
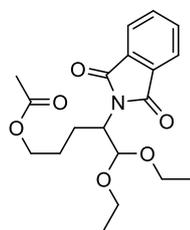
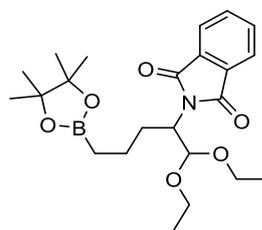
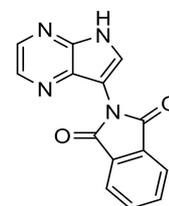
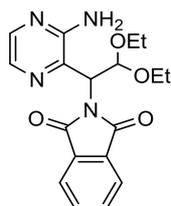
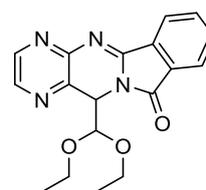
X.27



X.28



X.29

**X.32****X.33****X.35a****X.35b****X.35c****X.35d****X.35e****X.35f****X.35g****X.36****X.37****X.42****X.44****X.43**

## General Information

All reagents from suppliers were used without further purification unless stated otherwise. Solvents used were of technical quality. When dry solvents were required, they were obtained from a *MBraun* solvent drying system, *MB-SPS-800*. Solvents for radical reactions were purchased in glass containers.

Thin Layer Chromatography (TLC) were conducted on aluminum plates coated with SiO<sub>2</sub> 60 UV254 and observed at 254 nm. They were usually stained with a solution of potassium permanganate or vanillin. Flash chromatographies were carried out with SiO<sub>2</sub> (SDS, neutral, 40-60 μm).

<sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a *Brucker Avance 400* spectrometer (respectively 400 MHz and 101 MHz) at 23 °C. <sup>31</sup>P and <sup>19</sup>F NMR spectra were recorded on a *Brucker Avance 300* (respectively 121 MHz and 282 MHz) at 23 °C. Chemical shift (δ) values are reported in parts per million (ppm), calibrated against solvent residual peaks. Coupling constants (*J*) are given in Hz, multiplicities are named as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), multiplet or overlapping signals (m) and broad signal (br), solvent is given in parenthesis. The assignation of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR signals was achieved using COSY, HSQC, DEPT or HMBC when needed and were recorded on a *Brucker Avance 400*.

Melting points (m.p.) were recorded on a *Stuart SMP40* in an open capillary and were uncorrected.

Infrared spectra (IR) were recorded on a *Perkin-Elmer Spectrum Two* using an ATR module. Absorption bands are given in wavenumbers  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>),

High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a *JMS-GCmateII* mass spectrometer, by electron impact ionization (EI<sup>+</sup>). The quoted masses are accurate to ± 5 ppm.

The IUPAC nomenclature and numbering system has been used to name all new compounds using the program *Chemdraw* by *Cambridgesoft*.

For describing <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR data, the numbering was chosen arbitrarily.

## General Procedures

### General procedure A: Radical addition to Heteroarenes with CSA

In a pressure tube were mixed the desired heteroaromatic substrate (0.25-0.5 mmol, 1.0 equiv), 1,2-dichloroethane (0.5-1.0 mL), camphorsulfonic acid (0.25-1.0 mmol, 1.0-2.0 equiv), the corresponding xanthate (0.5-1.0 mmol, 2.0 equiv) and lauroyl peroxide (1.5-3 mmol, 3.0 equiv). The tube was sealed and heated at 85 °C for 1 hour.

### General procedure B: Radical addition to Heteroarenes without CSA

In a pressure tube were mixed the desired heteroaromatic substrate (0.25-0.5 mmol, 1.0 equiv), 1,2-dichloroethane (0.5-1.0 mL), the corresponding xanthate (0.5-1.0 mmol, 2.0 equiv) and lauroyl peroxide (1.5-3 mmol, 3.0 equiv). The tube was sealed and heated at 85 °C for 1 hour.

### Work-up procedure 1: Barium hydroxide

The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and water. An excess of Ba(OH)<sub>2</sub> was added and the mixture was vigorously stirred for 1 hour before being filtered through a pad of Celite. The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organics were combined, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated down.

### Work-up procedure 2: 20% aqueous H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> extraction

The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and extracted with a 20% aqueous H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solution which was further basified with NaHCO<sub>3</sub>. The resulting solution was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organics were combined, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated down.

### Work-up procedure 3: Acetonitrile/pentane extraction

The reaction mixture was concentrated down. Lauric acid from the mixture was precipitated in acetonitrile. If no solid was obtained, the solution was washed with pentane and concentrated down.

### Work-up procedure 4: Acetonide deprotection

To the reaction mixture, 10 mL of MeOH were added, followed by 0.2 mL of conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The mixture was stirred for 30 min before adding CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and water. An excess of Ba(OH)<sub>2</sub> was added and the mixture was vigorously stirred for 1 hour before being filtered through a pad of Celite. The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organics were combined, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated down.

## Description of the prepared compounds

### S-tert-butyl O-ethyl carbonodithioate

IV.2

	$C_7H_{14}OS_2$ $M = 178.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
--	--

According to the previously described conditions<sup>267</sup>, to a solution of pivaloyl chloride (23 mL, 195 mmol, 1.5 equiv) in acetone (40 mL) at -35 °C, was added dropwise a solution of potassium *O*-ethyl xanthate (20 g, 125 mmol, 1 equiv) in acetone (200 mL) over 30 min. The resulting yellow suspension was stirred 1 hour at -35 °C before allowing the reaction mixture to reach room temperature overnight. After filtration through Celite and concentration, the crude acylxanthate was taken up in cyclohexane (250 mL) and irradiated by a tungsten lamp (300 W) for 16 h. The heat from the lamp caused the reaction mixture to reflux. The yellow solution was then concentrated down and filtered through a pad of SiO<sub>2</sub> using PE as eluent to afford xanthate **IV.2** (22.1 g, 83%) as a yellow liquid.

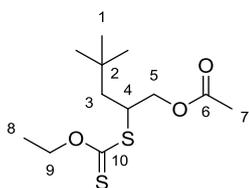
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.68 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, *H2*), 1.49 (s, 9H, *H5*), 1.46 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 214.4 (*C3*), 69.4 (*C2*), 51.6 (*C4*), 30.1 (*C5*), 13.9 (*C1*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2963, 2925, 2865, 1457, 1365, 1233, 1044

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>OS<sub>2</sub>: 178.0486 Found 178.0484

<sup>267</sup>Barton, D. H. R.; George, M. V; Tomoeda, M. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1967–1974.

**2-((Ethoxycarbonothioyl)thio)-4,4-dimethylpentyl acetate****IV.6**

$$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$$

$$M = 278.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

In a 5 mL flask were mixed *tert*-butyl xanthate **IV.2** (180 mg, 1 mmol, 1 equiv), allyl acetate (215  $\mu\text{L}$ , 2 mmol, 2 equiv) in ethyl acetate (1 mL). The mixture was heated to reflux for 15 minutes and DLP (12 mg, 30  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) was added every hour until depletion of the starting xanthate (total: 6 mol%, 2 h). Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting oil was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  95:5) to afford adduct **IV.6** (183 mg, 65%) as a light yellow oil.

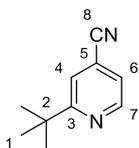
**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4.70 – 4.58 (ABX<sub>3</sub> system, 2H, *H9*), 4.23 – 4.14 (ABX system, 2H,  $J_{AB}$ =11.1 Hz, *H5*), 3.99 – 3.92 (m, 1H, *H4*), 2.06 (s, 3H, *H7*), 1.62 – 1.50 (ABX system, 2H,  $J_{AB}$ =15.1 Hz, *H3*), 1.42 (t,  $J$ =7.1, 3H, *H8*), 0.96 (s, 9H, *H1*).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 213.5 (*C10*), 170.9 (*C6*), 70.1 (*C9*), 67.2 (*C5*), 45.6 (*C4*), 43.6 (*C3*), 31.2 (*C2*), 29.7 (*C1*), 21.0 (*C7*), 13.9 (*C8*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2958, 2868, 1747, 1469, 1367, 1224, 1112, 1053

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$ : 278.1010

Found 278.1003

**2-(*tert*-Butyl)isonicotinonitrile****IV.8a**

$$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$$

$$M = 160.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$
**Procedure 1:**

Following General Procedure A, 4-cyanopyridine (**IV.7**) (52 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate (**IV.2**) (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude mixture indicated a monosubstituted **IV.8a**/disubstituted **IV.8b** pyridine ratio of 4:3. This residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  9:1) and only monosubstituted product **IV.8a** was isolated (37 mg, 46%) as a brown solid.

**Procedure 2:**

4-Cyanopyridine (**IV.7**) (52 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) were dissolved in 1,2-dichloroethane (1 mL). *tert*-Butyl xanthate (**IV.2**) (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) was added and the mixture was heated to 85 °C. DLP (40 mg, 0.1 mmol, 20 mol%) was added every hour until total consumption of the starting pyridine (total DLP added: 440 mg, 2.2 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  96:4) and pyridine **IV.8a** was isolated (48 mg, 60%) as a brown solid.

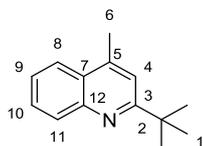
**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.73 (dd,  $J=4.9, 0.8$  Hz, 1H, *H7*), 7.55 (dd,  $J=1.3, 0.8$  Hz, 1H, *H4*), 7.33 (dd,  $J=4.9, 1.3$  Hz, 1H, *H6*), 1.37 (s, 9H, *H1*).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 171.2 (*C3*), 149.8 (*C7*), 122.2 (*C6*), 121.2 (*C4*), 120.6 (*C5*), 117.3 (*C8*), 38.0 (*C2*), 30.0 (*C1*).

**m.p.** 51-52 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3061, 2960, 2868, 2234, 1591, 1552, 1394, 1365

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2$  ( $M - \text{CH}_3$ ): 145.0766 Found 145.0771

**2-(*tert*-Butyl)-4-methylquinoline****IV.10**

$C_{14}H_{17}N$   
 $M = 199.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following General Procedure A, Lepidine (**IV.9**) (71 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Toluene 7:3) to give compound **IV.10** (95 mg, 95%) as a yellow oil.

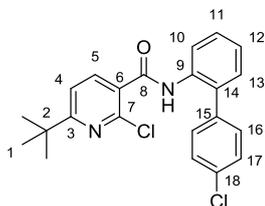
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.09 (dd,  $J=8.4, 1.2$  Hz, 1H, *H8*), 7.95 (dd,  $J=8.3, 1.1$  Hz, 1H, *H11*), 7.67 (ddd,  $J=8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 1H, *H9*), 7.50 (ddd,  $J=8.3, 6.9, 1.2$  Hz, 1H, *H10*), 7.37 (q,  $J=1.0$  Hz, 1H, *H4*), 2.70 (d,  $J=1.0$  Hz, 3H, *H6*), 1.49 (s, 9H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 169.0 (*C3*), 147.4 (*C12*), 143.7 (*C7*), 130.1 (*C8*), 128.8 (*C9*), 126.7 (*C5*), 125.5 (*C10*), 123.5 (*C11*), 119.0 (*C4*), 38.0 (*C2*), 30.3 (*C1*), 19.1 (*C6*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3062, 2957, 2864, 1603, 1559, 1507, 1448, 1364, 1153

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N: 199.1361

Found 199.1352

**6-(*tert*-Butyl)-2-chloro-*N*-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)nicotinamide****IV.17**

$$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$$

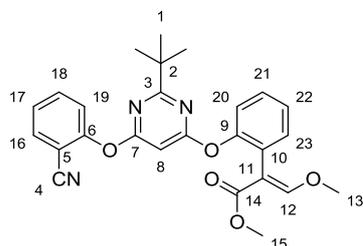
$$M = 399.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, boscalid (**IV.12**) (86 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (89 mg, 0.5 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (58 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and DLP (300 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 95:5) to give compound **IV.17** (81 mg, 81%) as a white solid.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	δ (ppm) = 8.42 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H, <i>H</i> 10), 8.33 (br.s, 1H, <i>NH</i> ), 8.10 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H, <i>H</i> 5), 7.48 – 7.39 (m, 2H, <i>H</i> 11+ <i>H</i> 16), 7.38 – 7.30 (m, 2H, <i>H</i> 17+ <i>H</i> 4), 7.28 – 7.21 (m, 2H, <i>H</i> 12+ <i>H</i> 13), 1.33 (s, 9H, <i>H</i> 1).
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	δ (ppm) = 172.9 ( <i>C</i> 3), 162.8 ( <i>C</i> 8), 145.4 ( <i>C</i> 7), 140.9 ( <i>C</i> 5), 136.5 ( <i>C</i> 15), 134.7 ( <i>C</i> 9), 134.4 ( <i>C</i> 18), 132.3 ( <i>C</i> 14), 131. ( <i>C</i> 17), 130.3 ( <i>C</i> 13), 129.4 ( <i>C</i> 16), 128.9 ( <i>C</i> 11), 127.6 ( <i>C</i> 6), 125.2 ( <i>C</i> 12), 122.2 ( <i>C</i> 10), 118.5 ( <i>C</i> 4), 37.9 ( <i>C</i> 2), 29.9 ( <i>C</i> 1).
<b>m.p.</b>	152-154 °C
<b>IR</b> (neat)	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3377, 2959, 2925, 2854, 1661, 1587, 1521, 1446, 1346
<b>HRMS</b> (EI <sup>+</sup> )	Calcd for C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O: 398.0953 Found: 398.0964

**(E)-Methyl 2-(2-((2-(*tert*-butyl)-6-(2-cyanophenoxy)pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-3-methoxyacrylate**

IV.18



$$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$$

$$M = 459.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following [General Procedure A](#), azoxystrobin (**IV.14**) (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (89 mg, 0.5 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (58 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and DLP (300 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to [Work-up Procedure 1](#) and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; Toluene/Et<sub>2</sub>O 98:2) to give compound **IV.18** (74 mg, 64%) as a yellow oil.

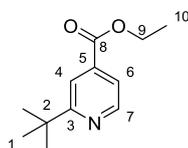
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.70 – 7.66 (m, 1H, *H<sub>ar</sub>*), 7.65 – 7.59 (m, 1H, *H<sub>ar</sub>*), 7.50 (s, 1H, *H<sub>12</sub>*), 7.41 – 7.21 (m, 6H, *H<sub>ar</sub>*), 6.10 (s, 1H, *H<sub>8</sub>*), 3.74 (s, 3H, *H<sub>13</sub>*), 3.61 (s, 3H, *H<sub>15</sub>*), 1.17 (s, 9H, *H<sub>1</sub>*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 177.7 (*C<sub>3</sub>*), 172.0 (*C<sub>ar</sub>*), 169.8 (*C<sub>7</sub>*), 167.7 (*C<sub>14</sub>*), 160.8 (*C<sub>12</sub>*), 154.7 (*C<sub>6</sub>*), 150.7 (*C<sub>9</sub>*), 133.9 (*C<sub>ar</sub>*), 133.4 (*C<sub>ar</sub>*), 132.7 (*C<sub>ar</sub>*), 129.0 (*C<sub>ar</sub>*), 126.1 (*C<sub>10</sub>*), 125.6 (*C<sub>ar</sub>*), 123.2 (*C<sub>ar</sub>*), 122.3 (*C<sub>ar</sub>*), 115.7 (*C<sub>4</sub>*), 107.4 (*C<sub>5</sub>*), 107.2 (*C<sub>11</sub>*), 88.6 (*C<sub>8</sub>*), 62.1 (*C<sub>13</sub>*), 51.7 (*C<sub>15</sub>*), 39.5 (*C<sub>2</sub>*), 29.1 (*C<sub>1</sub>*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2958, 2929, 2852, 1712, 1588, 1560, 1486, 1407, 1253, 1139

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 459.1794

Found: 459.1787

**Ethyl 2-(*tert*-butyl)isonicotinate****IV.23a**

$$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$$

$$M = 207,3 \text{ g.mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, ethyl isonicotinate (**IV.22**) (76 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate (**IV.2**) (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude mixture indicated a monosubstituted **IV.23a**/disubstituted **IV.23b** pyridine ratio of 1:2. This residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  95:5) and only monosubstituted product **IV.23a** was isolated (32 mg, 31%) as a brown oil.

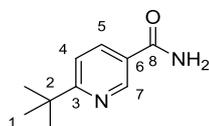
**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.69 (dd,  $J = 5.0, 0.8$  Hz, 1H,  $H_7$ ), 7.89 (dd,  $J = 1.5, 0.8$  Hz, 1H,  $H_4$ ), 7.63 (dd,  $J = 5.0, 1.5$  Hz, 1H,  $H_6$ ), 4.41 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $H_9$ ), 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $H_{10}$ ), 1.39 (s, 9H,  $H_1$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.7 ( $C_3$ ), 165.7 ( $C_8$ ), 149.5 ( $C_7$ ), 138.0 ( $C_5$ ), 120.0 ( $C_6$ ), 118.6 ( $C_4$ ), 61.8 ( $C_9$ ), 37.8 ( $C_2$ ), 30.2 ( $C_1$ ), 14.4 ( $C_{10}$ ).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2961, 1730, 1564, 1303, 1251, 765

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : 207.1259

Found 207.1266

**6-(*tert*-Butyl)nicotinamide****IV.33**

$$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$$

$$M = 178,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, nicotinamide (**IV.32**) (61 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate (**IV.2**) (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) to give compound **IV.33** (36 mg, 40%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.94 (dd,  $J=2.4, 0.8$  Hz, 1H, *H7*), 8.08 (dd,  $J=8.3, 2.4$  Hz, 1H, *H5*), 7.43 (dd,  $J=8.3, 0.8$  Hz, 1H, *H4*), 6.08 (br.s, 2H, *NH*<sub>2</sub>), 1.38 (s, 9H, *H1*).

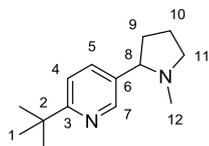
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.4 (*C3*), 167.8 (*C8*), 147.3 (*C7*), 135.9 (*C5*), 126.2 (*C6*), 119.2 (*C4*), 38.0 (*C2*), 30.1 (*C1*).

**m.p.** 142-143 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3336, 3184, 2965, 1878, 1667, 1389, 1168

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O: 178.1101

Found 178.1108

**2-(*tert*-Butyl)-5-(1-methylpyrrolidin-2-yl)pyridine****IV.35**

$$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2$$

$$M = 218,3 \text{ g.mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, nicotine (**IV.34**) (81 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate (**IV.2**) (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (232 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) to give compound **IV.35** (91 mg, 83%) as a yellow oil.

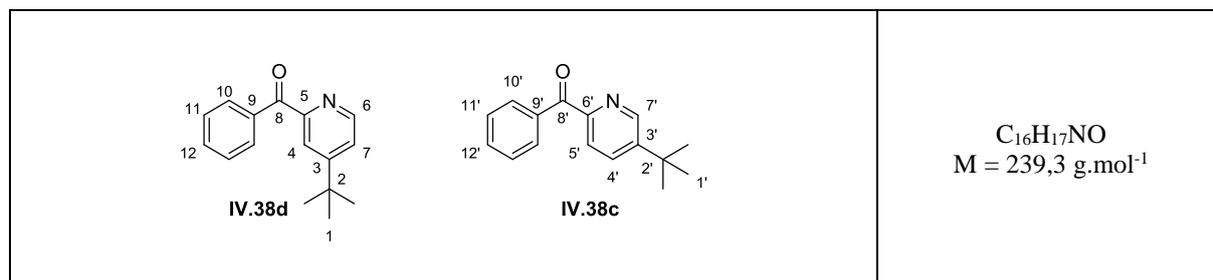
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.44 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H, *H7*), 7.64 (dd,  $J=8.2, 2.1$  Hz, 1H, *H5*), 7.31 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, *H4*), 3.31 – 3.20 (m, 1H, *H11*), 3.07 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H, *H8*), 2.35 – 2.26 (m, 1H, *H11*), 2.23 – 2.12 (m, 4H, *H9, H12*), 2.03 – 1.90 (m, 1H, *H10*), 1.87 – 1.70 (m, 2H, *H9, H10*), 1.36 (s, 9H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 168.5 (*C3*), 148.5 (*C7*), 135.1 (*C5, C6*), 119.3 (*C4*), 68.8 (*C8*), 57.1 (*C11*), 40.5 (*C12*), 37.3 (*C2*), 35.0 (*C9*), 30.4 (*C1*), 22.7 (*C10*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3396, 2959, 2775, 1680, 1487, 1284, 1128

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>: 218.1783

Found 218.1779

**(5-(*tert*-Butyl)pyridin-2-yl)(phenyl)methanone**  
**(4-(*tert*-Butyl)pyridin-2-yl)(phenyl)methanone****IV.38c**  
**IV.38d**

Following General Procedure A, phenyl(pyridin-2-yl)methanone (**IV.37**) (92 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Et<sub>2</sub>O 9:1→8:2) to yield compounds **IV.38d** (40 mg, 34%), and **IV.38c** (15 mg, 12%) as light yellow oils.

**(4-(*tert*-butyl)pyridin-2-yl)(phenyl)methanone (IV.38d)**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.62 (dd,  $J$  = 5.2, 0.7 Hz, 1H, *H*6), 8.08 – 8.03 (m, 3H, *H*10, *H*4), 7.61 – 7.56 (m, 1H, *H*12), 7.51 – 7.45 (m, 3H, *H*11, *H*7), 1.38 (s, 9H, *H*1).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 194.6 (*C*8), 161.5 (*C*3), 155.2 (*C*5), 148.6 (*C*6), 136.7 (*C*9), 132.9 (*C*12), 131.1 (*C*10), 128.2 (*C*11), 123.4 (*C*7), 121.8 (*C*4), 35.2 (*C*2), 30.7 (*C*1).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2965, 1664, 1593, 1261, 846, 715

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO: 239.1310 Found: 239.1304

**(5-(*tert*-butyl)pyridin-2-yl)(phenyl)methanone (IV.38c)**

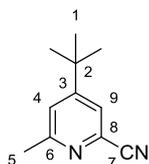
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.78 (dd,  $J$  = 2.4, 0.7 Hz, 1H, *H*7'), 8.10 – 8.05 (m, 2H, *H*10'), 8.01 (dd,  $J$  = 8.3, 0.7 Hz, 1H, *H*5'), 7.88 (dd,  $J$  = 8.3, 2.4 Hz, 1H, *H*4'), 7.61 – 7.56 (m, 1H, *H*12'), 7.51 – 7.46 (m, 2H, *H*11'), 1.41 (s, 9H, *H*1').

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 194.0 (*C*8'), 152.5 (*C*6'), 149.3 (*C*3'), 146.5 (*C*7'), 136.8 (*C*9'), 134.0 (*C*4'), 132.8 (*C*12'), 131.1 (*C*10'), 128.2 (*C*11'), 124.4 (*C*5'), 34.2 (*C*2'), 31.0 (*C*1').

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2963, 1661, 1310, 1293, 698

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO: 239.1310

Found: 239.1319

**4-(*tert*-Butyl)-6-methylpicolinonitrile****IV.40**

$$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$$

$$M = 174.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, 6-methylpicolinonitrile (**IV.39**) (59 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate (**IV.2**) (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) to give compound **IV.40** (47 mg, 45%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.51 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H, *H9*), 7.33 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H, *H4*), 2.59 (s, 3H, *H5*), 1.32 (s, 9H, *H1*).

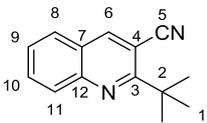
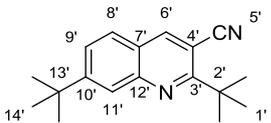
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 161.8 (*C3*), 160.5 (*C6*), 133.2 (*C8*), 123.9 (*C4*), 123.5 (*C9*), 118.0 (*C7*), 35.0 (*C2*), 30.4 (*C1*), 24.6 (*C5*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2968, 2930, 2873, 2236, 1599, 1546, 1402

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>: 174.1157 Found 174.1150

**2-(*tert*-butyl)quinoline-3-carbonitrile**  
**2,7-di-*tert*-butylquinoline-3-carbonitrile**

**IV.52a**  
**IV.52b**

 <p><b>IV.52a</b></p>	 <p><b>IV.52b</b></p>	<p><math>C_{14}H_{14}N_2</math>  <math>M = 210.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}</math></p> <p><math>C_{18}H_{22}N_2</math>  <math>M = 266.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}</math></p>
--	--	---

Following General Procedure A, quinoline-3-carbonitrile (**IV.51**) (77 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Toluene 6:4) to give compounds **IV.52a** and **IV.52b** as an inseparable mixture (39 mg, beige solid). <sup>1</sup>H NMR analysis of the purified mixture indicated a ratio **IV.52a/IV.52b** of 4:1.

**<sup>1</sup>H NMR (IV.52a)**  $\delta$  (ppm) = 8.53 (d,  $J=0.9$  Hz, 1H, *H*6), 8.12 – 8.05 (m, 1H, *H*8), 7.85 – 7.80 (m, 2H, *H*9+*H*11), 7.60 (ddd,  $J=8.0, 7.0, 1.1$  Hz, 1H, *H*10), 1.64 (s, 9H, *H*1).

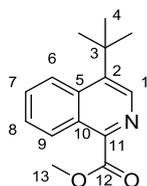
**<sup>13</sup>C NMR (IV.52a)**  $\delta$  (ppm) = 167.0 (*C*3), 147.5 (*C*12), 145.3 (*C*6), 132.5 (*C*11), 130.0 (*C*8), 127.7 (*C*9), 127.5 (*C*10), 124.6 (*C*7), 119.2 (*C*5), 104.7 (*C*4), 39.8 (*C*2), 29.3 (*C*1).

**<sup>1</sup>H NMR (IV.52b)**  $\delta$  (ppm) = 8.47 (d,  $J=0.7$ , 1H, *H*6'), 8.02 (dd,  $J=1.8, 0.9$  Hz, 1H, *H*11'), 7.75 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, *H*8'), 7.69 (dd,  $J=8.6, 1.8$  Hz, 1H, *H*9'), 1.64 (s, 3H, *H*1'), 1.44 (s, 3H, *H*14').

**<sup>13</sup>C NMR (IV.52b)**  $\delta$  (ppm) = 167.0 (*C*3'), 156.5 (*C*10'), 147.8 (*C*14'), 144.7 (*C*6'), 127.0 (*C*<sub>ar</sub>), 126.7 (*C*<sub>ar</sub>), 125.2 (*C*<sub>ar</sub>), 119.5 (*C*5'), 103.9 (*C*4'), 39.8 (*C*2'), 35.6 (*C*12'), 31.1 (*C*13'), 29.4 (*C*1').

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2963, 2930, 2220, 1733, 1619, 1485, 1366, 1136

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) (**IV.52a**) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>: 210.1157 Found 210.1150  
 (**IV.52b**) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>: 266.1783 Found 266.1773

**Methyl 4-(*tert*-butyl)isoquinoline-1-carboxylate****IV.55**

$$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$$

$$M = 243.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, methyl isoquinoline-1-carboxylate (**IV.54**) (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Toluene/EtOAc 8:1:1) to give compound **IV.55** (39 mg, 32%) as a beige oil.

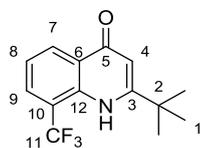
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.82 (ddd,  $J=8.6, 1.5, 0.7$  Hz, 1H, *H9*), 8.65 (s, 1H, *H1*), 8.52 – 8.44 (m, 1H, *H6*), 7.77 – 7.71 (m, 1H, *H7*), 7.65 (ddd,  $J=8.3, 6.8, 1.2$  Hz, 1H, *H8*), 4.08 (s, 3H, *H13*), 1.66 (s, 9H, *H4*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 166.8 (*C12*), 148.0 (*C11*), 142.4 (*C2*), 139.3 (*C1*), 135.4 (*C5*), 129.3 (*C7*), 127.5, 127.5 (*C9+C8*), 127.2 (*C10*), 126.2 (*C6*), 53.1 (*C13*), 35.4 (*C3*), 31.6 (*C4*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2952, 1732, 1502, 1254, 1210, 1150, 1029

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 243.1259

Found 243.1261

**2-(tert-Butyl)-8-(trifluoromethyl)quinolin-4(1H)-one****IV.59**

$C_{14}H_{14}F_3NO$   
 $M = 269.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following General Procedure A, 8-(trifluoromethyl)quinolin-4(1H)-one (**IV.58**) (106 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 3 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 6:4) to give compound **IV.59** (31 mg, 26%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.58 – 8.53 (m, 1H, *H7*), 8.44 (br.s, 1H, *NH*), 7.91 – 7.87 (m, 1H, *H9*), 7.41 – 7.35 (m, 1H, *H8*), 6.38 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H, *H4*), 1.41 (s, 9H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 178.5 (*C5*), 159.7 (*C3*), 136.2 (q,  $J_{C-F}=1.3$  Hz, *C12*), 131.1 (*C7*), 130.0 (q,  $J_{C-F}=4.9$  Hz, *C9*), 125.9 (*C6*), 124.4 (q,  $J_{C-F}=272.8$  Hz, *C11*), 122.4 (*C8*), 116.9 (q,  $J_{C-F}=30.8$  Hz, *C10*), 107.5 (*C4*), 35.4 (*C2*), 29.0 (*C1*).

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = -60.1 (*CF*<sub>3</sub>).

**m.p.** 116-117 °C

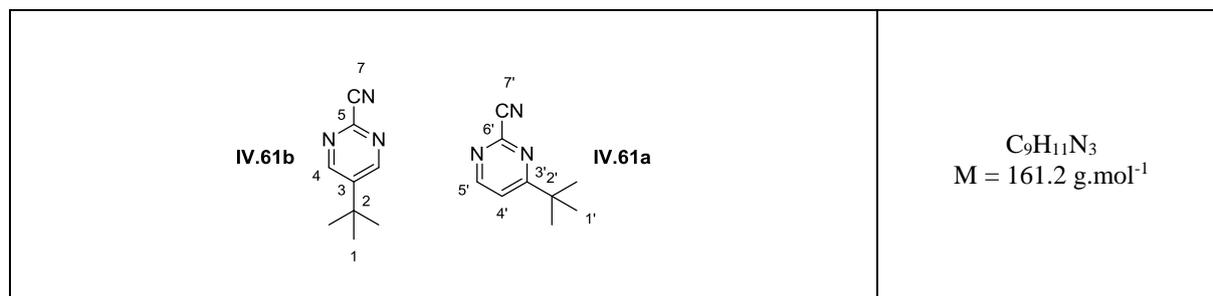
**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3463, 2961, 1633, 1595, 1448, 1327, 1303, 1120

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO: 269.1027

Found 269.1016

**4-(tert-Butyl)pyrimidine-2-carbonitrile**  
**5-(tert-Butyl)pyrimidine-2-carbonitrile**

**IV.61a**  
**IV.61b**



Following General Procedure A, pyrimidine-2-carbonitrile (**IV.60**) (53 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate (**IV.2**) (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 9:1) to give compound **IV.61a** (23 mg, 29%) as a colorless oil and compound **IV.61b** (24 mg, 30%) as a colorless oil.

**5-(tert-butyl)pyrimidine-2-carbonitrile (IV.61b)**

**<sup>1</sup>H NMR**  $\delta$  (ppm) = 8.84 (s, 2H, *H*<sub>4</sub>), 1.41 (s, 9H, *H*<sub>1</sub>).  
 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR**  $\delta$  (ppm) = 155.7 (*C*<sub>4</sub>), 146.4 (*C*<sub>3</sub>), 142.8 (*C*<sub>5</sub>), 116.0 (*C*<sub>6</sub>), 33.4 (*C*<sub>2</sub>), 30.5 (*C*<sub>1</sub>).  
 (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2970, 1747, 1544, 1420, 1384

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>: 161.0953 Found 161.0948

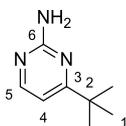
**4-(tert-butyl)pyrimidine-2-carbonitrile (IV.61a)**

**<sup>1</sup>H NMR**  $\delta$  (ppm) = 8.71 (d, *J*=5.4 Hz, 1H, *H*<sub>5'</sub>), 7.50 (d, *J*=5.4, 1H, *H*<sub>4'</sub>), 1.37 (s, 9H, *H*<sub>1'</sub>).  
 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR**  $\delta$  (ppm) = 180.0 (*C*<sub>3'</sub>), 158.0 (*C*<sub>5'</sub>), 144.8 (*C*<sub>6'</sub>), 119.3 (*C*<sub>4'</sub>), 116.2 (*C*<sub>7'</sub>), 38.2 (*C*<sub>2'</sub>), 29.3 (*C*<sub>1'</sub>).  
 (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3545, 2968, 1576, 1535, 1372

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>: 161.0953 Found 161.0950

**4-(*tert*-Butyl)pyrimidin-2-amine****IV.63**

$$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3$$

$$M = 151.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, pyrimidin-2-amine (**IV.62**) (48 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 2 to give compound **IV.63** (60 mg, 79%) as a white solid.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.18 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H, *H5*), 6.63 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H, *H4*), 5.03 (br.s, 2H, *NH*<sub>2</sub>), 1.26 (s, 9H, *H1*).

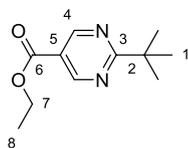
**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 179.5 (*C3*), 162.9 (*C6*), 158.2 (*C5*), 107.4 (*C4*), 37.4 (*C2*), 29.5 (*C1*).

**m.p.** 94-95 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3401, 3314, 3187, 2954, 1639, 1581, 1467

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3$ : 151.1109

Found 151.1116

**Ethyl 2-(tert-butyl)pyrimidine-5-carboxylate****IV.65**

$$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$$

$$M = 208.3 \text{ g.mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, ethyl pyrimidine-5-carboxylate (**IV.64**) (76 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Toluene/EtOAc 80:15:5) to give compound **IV.65** (25 mg, 54%) as a colorless oil.

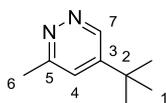
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.20 (s, 1H, *H4*), 4.42 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, *H7*), 1.43 (s, 9H, *H1*), 1.40 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, *H8*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 181.2 (*C3*), 164.4 (*C6*), 158.0 (*C4*), 121.3 (*C5*), 61.8 (*C7*), 40.2 (*C2*), 29.7 (*C1*), 14.5 (*C8*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2928, 1730, 1590, 1289, 1164

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 208.1212

Found 208.1203

**5-(*tert*-Butyl)-3-methylpyridazine****IV.67**

$$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2$$

$$M = 150.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

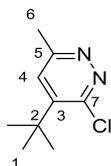
Following General Procedure A, 3-methylpyridazine (**IV.66**) (47 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3) to give compound **IV.67** (20 mg, 27%) as a light yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.08 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H, *H7*), 7.23 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H, *H4*), 2.69 (s, 3H, *H6*), 1.34 (s, 9H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 159.5 (*C5*), 149.8 (*C3*), 148.4 (*C7*), 123.2 (*C4*), 33.6 (*C2*), 30.1 (*C1*), 22.6 (*C6*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3401, 2965, 2932, 2874, 1592, 1383

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>: 150.1157 Found 150.1161

**4-(*tert*-Butyl)-3-chloro-6-methylpyridazine****IV.70**

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>  
M = 184.7 g.mol<sup>-1</sup>

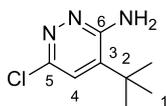
Following General Procedure A, 3-chloro-6-methylpyridazine (**IV.69**) (64 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 3 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE /EtOAc 8:2) to give compound **IV.70** (44 mg, 48%) as a pale yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.27 (s, 1H, *H4*), 2.64 (s, 3H, *H6*), 1.44 (s, 9H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 159.7 (*C5*), 154.9 (*C7*), 147.9 (*C3*), 126.7 (*C4*), 35.2 (*C2*), 28.5 (*C1*), 21.8 (*C6*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2953, 2926, 1724, 1575, 1371, 1163, 1066

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>: 184.0767 Found 184.0754

**4-(*tert*-Butyl)-6-chloropyridazin-3-amine****IV.72**

$$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ClN}_3$$

$$M = 185.6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

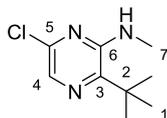
Following General Procedure A, 6-chloropyridazin-3-amine (**IV.71**) (65 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 3 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 7:3) to give compound **IV.72** (22 mg, 24%) as a yellow oil.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.15 (s, 1H, *H4*), 5.10 (br.s, 2H, *NH*<sub>2</sub>), 1.40 (s, 9H, *H1*).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 157.9 (*C6*), 148.7 (*C5*), 138.2 (*C3*), 126.0 (*C4*), 33.9 (*C2*), 28.2 (*C1*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3485, 3360, 2975, 2873, 1606, 1432

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ClN}_3$ : 185.0720 Found 185.0724

**3-(tert-Butyl)-6-chloro-N-methylpyrazin-2-amine****IV.77**

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>  
M = 199.7 g.mol<sup>-1</sup>

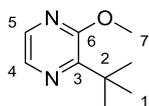
Following General Procedure B, 6-chloro-*N*-methylpyrazin-2-amine (**IV.76**) (72 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate (**IV.2**) (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 3 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Toluene 1:1) to give compound **IV.77** (51 mg, 52%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.72 (s, 1H, *H4*), 4.74 (br.s, 1H, *NH*), 3.03 (s, 3H, *H7*), 1.38 (s, 9H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 152.2 (*C6*), 146.2 (*C3*), 144.3 (*C5*), 127.9 (*C4*), 36.5 (*C2*), 28.8 (*C7*), 28.4 (*C1*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3493, 2967, 1703, 1558, 1504, 1356, 1124

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>: 199.0876 Found 199.0881

**2-(*tert*-Butyl)-3-methoxypyrazine****IV.79**

$C_9H_{14}N_2O$   
 $M = 166.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following General Procedure B, 2-methoxypyrazine (**IV.78**) (55 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate (**IV.2**) (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Et<sub>2</sub>O 95:5) to give compound **IV.79** (70 mg, 84%) as a colorless liquid.

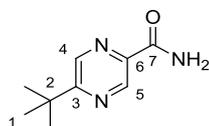
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.03 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H, *H5*), 7.92 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H, *H4*), 3.98 (s, 3H, *H7*), 1.38 (s, 9H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 158.6 (*C6*), 153.6 (*C3*), 138.0 (*C4*), 134.8 (*C5*), 53.2 (*C7*), 37.4 (*C2*), 28.1 (*C1*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3391, 2926, 2855, 1744, 1463, 1363

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O: 166.1106

Found 166.1098

**5-(*tert*-Butyl)pyrazine-2-carboxamide****IV.83**

$C_9H_{13}N_3O$   
 $M = 179.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following General Procedure B, pyrazinamide (**IV.82**) (62 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL), and a few drops of acetonitrile, was reacted with *tert*-butyl xanthate (**IV.2**) (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 3 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 65:35) to give compound **IV.83** (14 mg, 16%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.30 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H, *H*<sub>5</sub>), 8.59 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H, *H*<sub>4</sub>), 7.61 (br.s, 1H, *NH*<sub>2</sub>), 5.92 (br.s, 1H, *NH*<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, *H*<sub>1</sub>).

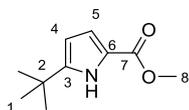
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 167.8 (*C*<sub>7</sub>), 166.0 (*C*<sub>6</sub>), 143.1 (*C*<sub>5</sub>), 141.3 (*C*<sub>3</sub>), 139.5 (*C*<sub>4</sub>), 37.2 (*C*<sub>2</sub>), 29.9 (*C*<sub>1</sub>).

**m.p.** 150-151 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3439, 3205, 2969, 1671, 1408, 1309

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: 179.1059

Found 179.1059

**Methyl 5-(*tert*-butyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate****IV.86**

$$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$$

$$M = 181.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following [General Procedure B](#), methyl 1*H*-pyrrole-2-carboxylate (**IV.85**) (63 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). The reaction mixture was concentrated down and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Toluene/EtOAc 85:15:5) to give compound **IV.86** (11 mg, 13%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.92 (br.s, 1H, *NH*), 6.81 (dd, *J*=3.8, 2.5 Hz, 1H, *H5*), 6.00 (dd, *J*=3.8, 2.5 Hz, 1H, *H4*), 3.83 (s, 3H, *H8*), 1.32 (s, 9H, *H1*).

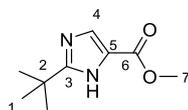
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 161.9 (*C7*), 147.8 (*C3*), 120.8 (*C6*), 115.9 (*C5*), 105.8 (*C4*), 51.5 (*C8*), 31.9 (*C2*), 30.4 (*C1*).

**m.p.** 103-104 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3330, 2954, 1689, 1594, 1271, 1197

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: 181.1103

Found 181.1103

**Methyl 2-(tert-butyl)-1H-imidazole-5-carboxylate****IV.91**

$C_9H_{14}N_2O_2$   
 $M = 182,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following General Procedure A, methyl 1H-imidazole-5-carboxylate (**IV.90**) (78 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up procedure 3 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 6:4) to give compound **IV.90** (25 mg, 27%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR**  
 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 7.61 (s, 1H, *H4*), 3.85 (s, 3H, *H7*), 1.39 (s, 9H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR**  
 (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 162.3 (*C5*), 159.0 (*C3*), 51.9 (*C7*), 33.2 (*C2*), 29.5 (*C1*). *C6* and *C4* not observed.

**m.p.**

203-204 °C

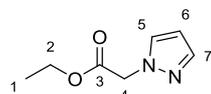
**IR** (neat)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3148, 2960, 2870, 1733, 1716, 1568, 1530, 1335, 1164

**HRMS** (EI<sup>+</sup>)

Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 182.1055

Found 182.1047

**Ethyl 2-(1H-pyrazol-1-yl)acetate****IV.94**

$$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$$

$$M = 154,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Adapting an existing procedure<sup>268</sup>, mixture of ethyl 2-bromoacetate (1.47 g, 8.8 mmol, 1.5 equiv), 1*H*-pyrazole (400 mg, 5.9 mmol, 1.0 equiv) and potassium carbonate (1.6 g, 11.8 mmol, 2.0 equiv) in acetonitrile (15 mL) was heated at 50 °C for 7 h before concentration in *vacuo*. The crude material was taken up in water and extracted with Et<sub>2</sub>O. Organic layers were combined, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated down. The obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 7:3) to give compound **IV.94** (606 mg, 67%) as a colorless liquid.

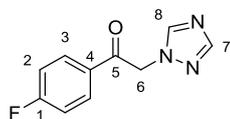
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.48 (dd,  $J = 1.9, 0.6$  Hz, 1H, *H7*), 7.41 (dd,  $J = 2.3, 0.6$  Hz, 1H, *H5*), 6.24 (dd,  $J = 2.3, 1.9$  Hz, 1H, *H6*), 4.84 (s, 2H, *H4*), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, *H2*), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 167.8 (*C3*), 139.9 (*C7*), 130.5 (*C5*), 106.3 (*C6*), 61.6 (*C2*), 52.8 (*C4*), 13.9 (*C1*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2984, 1746, 1518, 1395, 1295, 1201, 1090, 1024

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 154.0742 Found 154.0742

<sup>268</sup> Lebouvier, N.; Giraud, F.; Corbin, T.; Na, Y. M.; Le Baut, G.; Marchand, P.; Le Borgne, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6479–6483.

**1-(4-Fluorophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1-one****IV.95**

$C_{10}H_8FN_3O$   
 $M = 205,2 \text{ g.mol}^{-1}$

Adapting an existing procedure,<sup>269</sup> mixture of 2-chloro-1-(4-fluorophenyl)ethan-1-one (1 g, 5.8 mmol, 1.0 equiv), 1H-1,2,4-triazole (800 mg, 11.6 mmol, 2.0 equiv) and potassium carbonate (1.6 g, 11.6 mmol, 2.0 equiv) in acetonitrile (20 mL) was heated at 80 °C for 2 h before concentration in *vacuo*. The crude material was taken up in water and extracted with Et<sub>2</sub>O. Organic layers were combined, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated down. The obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; EtOAc) to give compound **IV.95** (936 mg, 79%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.24 (s, 1H, *H8*), 8.06 – 8.00 (m, 3H, *H3+H7*), 7.25 – 7.19 (m, 2H, *H2*), 5.65 (s, 2H, *H6*).

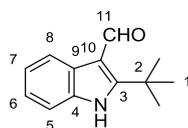
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 189.2 (*C5*), 166.6 (d,  $J_{C-F} = 257.7$  Hz, *C1*), 152.1 (*C7*), 144.9 (*C8*), 131.0 (d,  $J_{C-F} = 9.7$  Hz, *C3*), 130.5 (d,  $J_{C-F} = 3.1$  Hz, *C4*), 116.57 (d,  $J_{C-F} = 22.2$  Hz, *C2*), 55.0 (*C6*).

**m.p.** 123-124 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3133, 3069, 2977, 1693, 1596, 1349, 1271, 1230, 1142

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>O: 205.0651 Found 205.0648

<sup>269</sup> Lebouvier, N.; Giraud, F.; Corbin, T.; Na, Y. M.; Le Baut, G.; Marchand, P.; Le Borgne, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6479–6483.

**2-(*tert*-Butyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde****IV.98**

$$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$$

$$M = 201,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following [General Procedure B](#), 1*H*-indole-3-carbaldehyde (**IV.96**) (73 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to [Work-up procedure 3](#) and the obtained residue was recrystallized in hot ethanol to give compound **IV.98** (44 mg, 43%) as a brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 10.58 (s, 1H, *H*<sub>11</sub>), 8.53 (s, 1H, *NH*), 8.38 – 8.33 (m, 1H, *H*<sub>*ar*</sub>), 7.39 – 7.35 (m, 1H, *H*<sub>*ar*</sub>), 7.30 – 7.21 (m, 2H, *H*<sub>*ar*</sub>), 1.62 (s, 9H, *HI*).

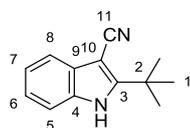
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 185.7 (*C*<sub>11</sub>), 157.2 (*C*<sub>3</sub>), 133.6 (*C*<sub>4</sub>), 127.7 (*C*<sub>9</sub>), 123.5, 123.2, 121.9 (*C*<sub>*ar*</sub>), 113.8 (*C*<sub>10</sub>), 110.9 (*C*<sub>*ar*</sub>), 34.1 (*C*<sub>2</sub>), 31.4 (*C*<sub>1</sub>).

**m.p.** 215-216 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3165, 1622, 1583, 1447, 1375, 1208

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO: 201.1154

Found 201.1146

**2-(*tert*-Butyl)-1H-indole-3-carbonitrile****IV.99**

$$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$$

$$M = 198.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following [General Procedure B](#), 1H-indole-3-carbonitrile (**IV.97**) (71 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to [Work-up procedure 3](#) and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Toluene/EtOAc 8:1:1) to give compound **IV.99** (62 mg, 63%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.56 (br.s, 1H, *NH*), 7.75 – 7.60 (m, 1H, *H8*), 7.45 – 7.35 (m, 1H, *H5*), 7.30 – 7.20 (m, 2H, *H7+H6*), 1.57 (s, 9H, *H1*).

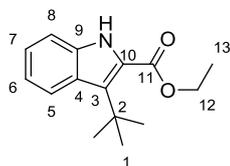
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 156.1 (*C3*), 133.4 (*C11*), 129.1 (*C6*), 123.6, 122.2 (*C8+C9*), 119.1 (*C7*), 117.2 (*C4*), 111.5 (*C10*), 82.7 (*C5*), 33.6 (*C2*), 29.8 (*C1*).

**m.p.** 153-155 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3249, 2973, 2217, 1434, 1309

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>: 198.1157

Found 198.1163

**Ethyl 3-(*tert*-butyl)-1*H*-indole-2-carboxylate****IV.101**

$C_{15}H_{19}NO_2$   
 $M = 245.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following General Procedure B, ethyl 1*H*-indole-2-carboxylate (**IV.100**) (95 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 3 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Toluene/EtOAc 80:15:5) to give compound **IV.101** (32 mg, 26%) as a yellow oil.

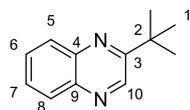
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.94 (br.s, 1H, *NH*), 8.15 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H, *H5*), 7.37 – 7.32 (m, 1H, *H8*), 7.29 – 7.22 (m, 1H, *H7*), 7.10 – 7.03 (m, 1H, *H6*), 4.40 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, *H12*), 1.67 (s, 9H, *H1*), 1.43 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, *H13*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 161.7 (*C11*), 135.5 (*C9*), 133.1 (*C3*), 126.7 (*C4*), 124.7, 124.6 (*C7+C5*), 123.2 (*C10*), 119.9 (*C6*), 111.9 (*C8*), 61.1 (*C12*), 34.7 (*C2*), 31.9 (*C1*), 14.5 (*C13*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3361, 2957, 1722, 1513, 1222, 1054

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 245.1416

Found 245.1419

**2-(*tert*-Butyl)quinoxaline****IV.104**

$$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2$$

$$M = 186.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

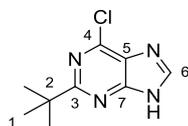
Following General Procedure B, quinoxaline (**IV.103**) (65 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/ EtOAc 9:1) to give compound **IV.104** (56 mg, 60%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.99 (s, 1H, *H*<sub>10</sub>), 8.10 – 8.02 (m, 2H, *H*<sub>ar</sub>), 7.76 – 7.66 (m, 2H, *H*<sub>ar</sub>), 1.51 (s, 9H, *H*<sub>l</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 163.8 (*C*<sub>3</sub>), 143.5 (*C*<sub>10</sub>), 141.8, 140.9 (*C*<sub>ar</sub>), 129.8, 129.4, 129.0 (*C*<sub>ar-H</sub>), 37.4 (*C*<sub>2</sub>), 29.9 (*C*<sub>1</sub>).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2962, 1717, 1558, 1492, 1097

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>: 186.1157 Found 186.1160

**2-(*tert*-Butyl)-6-chloro-9*H*-purine****IV.109b**

$$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_4$$

$$M = 210,7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

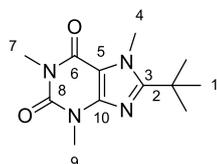
Following **General Procedure A**, 6-chloro-9*H*-purine (**IV.108**) (77 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). The obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Toluene/EtOAc 5:1:4) to give compound **IV.109b** (25 mg, 24%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 12.85 (br.s, 1H, *NH*), 8.74 (s, 1H, *H6*), 1.61 (s, 9H, *HI*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 166.2 (*C3*), 153.5 (*C4*), 150.5 (*C6*), 150.1 (*C7*), 132.3 (*C5*), 34.5 (*C2*), 29.4 (*C2*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3101, 2971, 1612, 1571, 1515, 1426, 1224

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>: 210.0672 Found 210.0677

**8-(*tert*-Butyl)-1,3,7-trimethyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione****IV.111**

$$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$$

$$M = 250.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, caffeine (**IV.110**) (96 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 4:6) to give compound **IV.111** (89 mg, 71%) as a white solid.

**Scaled up experiment:**

In a 50 mL flask were mixed caffeine (**IV.110**) (960 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), 1,2-dichloroethane (10 mL), camphorsulfonic acid (1,16 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv), and *tert*-butyl xanthate **IV.2** (1,78 g, 10 mmol, 2.0 equiv). The mixture was heated to reflux and lauroyl peroxide (6 g, 15 mmol, 3.0 equiv) was added portionwise. The resulting solution was kept at reflux for 1 hour before concentration and trituration with pentane. The suspension was filtered, affording compound **IV.111** (740 mg, 60%) as a white solid.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4.06 (s, 3H, *H4*), 3.49 (s, 1H, *H9*), 3.31 (s, 1H, *H7*), 1.41 (s, 9H, *H1*).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 159.9 (*C3*), 155.5 (*C10*), 151.7 (*C8*), 146.9 (*C6*), 108.2 (*C5*), 34.2 (*C2*), 34.1 (*C4*), 29.6 (*C7*), 28.9 (*C1*), 27.8 (*C9*).

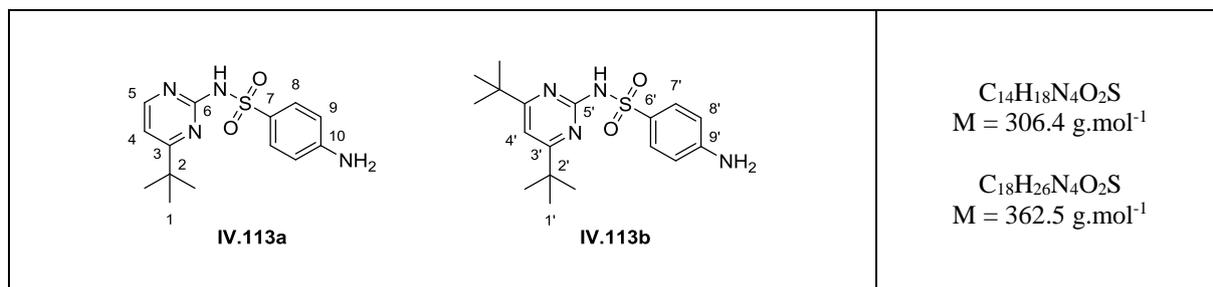
**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2975, 1698, 1651, 1544, 1428, 1240

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ : 250.1430

Found 250.1429

**4-amino-N-(4-(*tert*-butyl)pyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide**  
**4-amino-N-(4,6-di-*tert*-butylpyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide**

**IV.113a**  
**IV.113b**



Following General Procedure A, sulfadiazine (**IV.112**) (63 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (89 mg, 0.5 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 2.0 equiv) and DLP (300 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 2 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 7:6→6:4) to yield compounds **IV.113a** (20 mg, 23%) as a yellow oil, and **IV.113b** (20 mg, 26%) as a white solid.

**4-amino-N-(4,6-di-*tert*-butylpyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide (IV.113b)**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.30 (AA'BB' system, 4H, δ<sub>A</sub>=7.93, H<sup>7'</sup>, δ<sub>B</sub>=6.66, H<sup>8'</sup>), 6.85 (s, 1H, H<sup>4'</sup>), 4.11 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.23 (s, 9H, H<sup>1'</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 179.4 (C<sup>3'</sup>), 155.8 (C<sup>5'</sup>), 150.9 (C<sup>6'</sup>), 130.9 (C<sup>7'</sup>), 128.5 (C<sup>9'</sup>), 113.6 (C<sup>8'</sup>), 106.2 (C<sup>4'</sup>), 37.8 (C<sup>2'</sup>), 29.5 (C<sup>1'</sup>).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3382, 2961, 2926, 1628, 1596, 1420, 1154

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 362.1776 Found: 362.1784

**4-amino-N-(4-(*tert*-butyl)pyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide (IV.113a)**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 10.48 (br.s, 1H, NH), 8.55 (d, J=5.4 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 7.27 (AA'BB' system, 4H, δ<sub>A</sub>=7.88, H<sup>8</sup>, δ<sub>B</sub>=6.65, H<sup>9</sup>), 6.90 (d, J=5.4 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 4.12 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.24 (s, 9H, H<sup>1</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 180.2 (C<sup>3</sup>), 158.1 (C<sup>5</sup>), 156.5 (C<sup>6</sup>), 150.9 (C<sup>7</sup>), 130.7 (C<sup>8</sup>), 128.5 (C<sup>10</sup>), 113.7 (C<sup>9</sup>), 111.1 (C<sup>4</sup>), 38.0 (C<sup>2</sup>), 29.3 (C<sup>1</sup>).

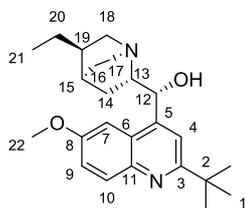
**m.p.** 255-227 °C

*Partie Expérimentale*

---

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3477, 3386, 2853, 1629, 1593, 1558, 1406, 1154

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 306.1150 Not Found

**(R)-(2-(tert-Butyl)-6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-ethylquinuclidin-2-yl)methanol****IV.115**

$$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$$

$$M = 382.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

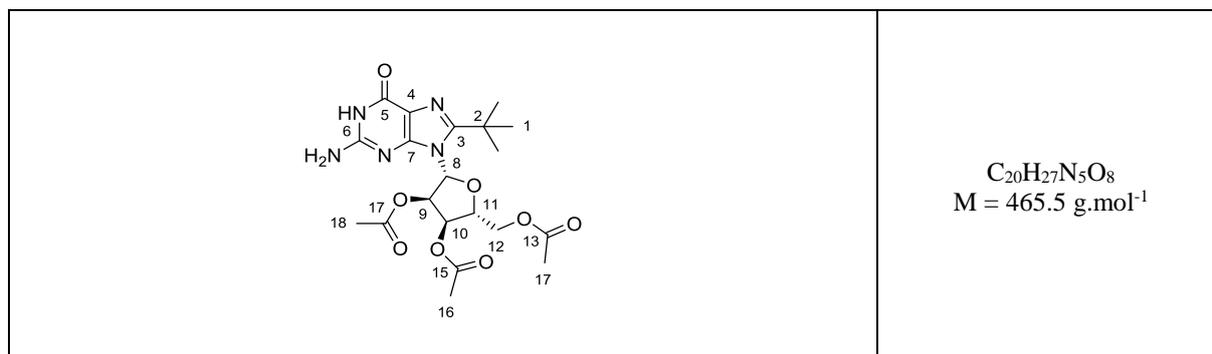
Following General Procedure A, dihydroquinine (**IV.114**) (82 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (89 mg, 0.5 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 2.0 equiv) and DLP (300 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 2 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1) to give compound **IV.115** (83 mg, 86%) as a yellow oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.93 (d,  $J=9.2$ , Hz, 1H, *H10*), 7.71 (s, 1H, *H4*), 7.23 (dd,  $J=9.2$ , 2.7 Hz, 1H, *H9*), 7.12 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H, *H7*), 5.70 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H, *H12*), 3.77 (s, 3H, *H22*), 3.70 – 3.59 (m, 1H, *H17*), 3.17 – 3.00 (m, 2H, *H18+H13*), 2.67 (td,  $J=13.0$ , 12.0, 4.5 Hz, 1H, *H17*), 2.41 (ddd,  $J=13.5$ , 4.2, 2.4 Hz, 1H, *H18*), 1.83 – 1.71 (m, 3H, *H14+H19+H16*), 1.43 (s, 11H, *H1+H16+H15*), 1.36 – 1.24 (m, 1H, *H14*), 1.24 – 1.14 (m, 2H, *H20*), 0.77 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H, *H21*).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 166.5 (*C3*), 157.4 (*C8*), 146.8 (*C11*), 143.6 (*C5*), 131.7 (*C10*), 124.5 (*C6*), 120.6 (*C9*), 115.6 (*C4*), 101.1 (*C7*), 71.5 (*C12*), 59.7 (*C13*), 58.5 (*C18*), 55.8 (*C22*), 43.6 (*C17*), 38.0 (*C2*), 37.4 (*C15*), 30.3 (*C1*), 27.8 (*C16*), 27.7 (*C20*), 25.5 (*C19*), 20.5 (*C14*), 12.1 (*C21*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3278, 2957, 1622, 1600, 1505, 1470, 1034

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ : 382.2620 Found 382.2607

**(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(Acetoxymethyl)-5-(2-amino-8-(*tert*-butyl)-6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-yl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate****IV.119**

Following General Procedure A, 2', 3', 5'-tri-*O*-acetylguanosine (**IV.118**) (102 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL) was reacted with *tert*-butyl xanthate **IV.2** (89 mg, 0.5 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (58 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and DLP (300 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 2 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) to give compound **IV.119** (50 mg, 43%) as a light yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 12.20 (br.s, 1H, *NH*), 6.33 (dd,  $J=5.5, 4.5$  Hz 1H, *H9*), 6.24 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H, *H8*), 6.18 (br.s, 2H, *NH*<sub>2</sub>), 6.06 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H, *H11*), 4.57 (dd,  $J=11.4, 4.2$  Hz, 1H, *H12*), 4.38 – 4.27 (m, 2H, *H12+H9*), 2.11 (s, 3H, *H18*), 2.08 (s, 3H, *H16*), 2.04 (s, 3H, *H17*), 1.48 (s, 9H, *H1*).

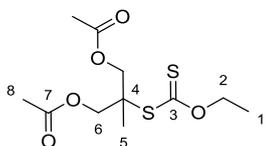
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 171.0 (*C13*), 169.6 (*C17*), 169.3 (*C15*), 159.1 (*C5*), 155.3 (*C3*), 153.3 (*C6*), 152.9 (*C7*), 115.6 (*C4*), 87.6 (*C8*), 79.3 (*C10*), 72.5 (*C9*), 70.5 (*C11*), 62.8 (*C12*), 34.3 (*C2*), 30.1 (*C1*), 20.9 (*C14*), 20.7 (*C18*), 20.6 (*C16*).

**m.p.** 132-134 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3446, 3313, 3210, 2975, 1750, 1681, 1595, 1371, 1203

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>: 465.1860

Not Found

**2-((Ethoxycarbonothioyl)thio)-2-methylpropane-1,3-diyl diacetate****V.2**

$$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}_2$$

$$M = 294,4 \text{ g.mol}^{-1}$$

3-Acetoxy-2-(acetoxymethyl)-2-methylpropanoic (O-ethyl carbonothioic) thioanhydride<sup>270</sup> (**V.1**) (8.4 g, 26 mmol, 1 equiv) was taken up in heptane (100 mL) and irradiated by a tungsten lamp (300 W) for 2 h. The heat from the lamp caused the reaction mixture to reflux. The yellow solution was then concentrated down and filtered through a pad of SiO<sub>2</sub> using PE as eluent to afford xanthate **V.2** (7.0 g, 96%) as a yellow liquid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.66 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, *H2*), 4.46 – 4.28 (AB system, 4H,  $\delta_A=4.42$ ,  $\delta_B=4.33$ ,  $J_{AB}=11.5$  Hz, *H6*), 2.07 (s, 6H, *H8*), 1.50 – 1.42 (m, 4H, *H1+H5*).

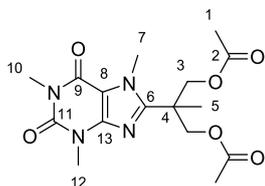
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 210.9 (*C3*), 170.6 (*C7*), 70.4 (*C2*), 66.0 (*C6*), 55.4 (*C4*), 20.9 (*C8*), 20.0 (*C5*), 13.8 (*C1*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2982, 1747, 1375, 1227, 1038

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub> (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>): 173.0809

Found 173.0809

<sup>270</sup> Synthetised according to Jenkins, E. N.; Czaplowski, W. L.; Alexanian, E. J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2350–2353.

**2-Methyl-2-(1,3,7-trimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)propane-1,3-diyl diacetate****V.10**

$$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$$

$$M = 366,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, caffeine (**IV.110**) (96 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with xanthate **V.2** (294 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 6:4) to give compound **V.10** (23 mg, 12%) as a white solid.

**$^1\text{H}$  NMR**  $\delta$  (ppm) = 4.52 – 4.40 (AB system, 4H,  $\delta_A=4.50$ ,  $\delta_B=4.43$ ,  $J_{AB}=11.4$  Hz, *H3*), 4.15 (s, 3H, *H7*), 3.52 (s, 3H, *H12*), 3.38 (s, 3H, *H10*), 2.03 (s, 6H, *H1*), 1.50 (s, 3H, *H5*).

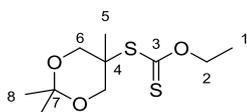
**$^{13}\text{C}$  NMR**  $\delta$  (ppm) = 170.6 (*C2*), 155.7 (*C9*), 153.0 (*C6*), 151.7 (*C11*), 147.0 (*C13*), 108.5 (*C8*), 66.3 (*C3*), 41.9 (*C4*), 33.8 (*C7*), 29.9 (*C10*), 28.0 (*C12*), 20.9 (*C1*), 19.0 (*C5*).

**m.p.** 89-90 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2975, 1698, 1651, 1544, 1428, 1240

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$ : 366.1539

Found 366.1551

**O-Ethyl S-(2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-yl) carbonodithioate****V.11**

$$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$$

$$M = 250.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Oxalyl chloride (570  $\mu\text{L}$ , 6.6 mmol, 1.3 equiv) was added dropwise to a mixture of 2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-5-carboxylic acid<sup>271</sup> (1 g, 5.7 mmol, 1.1 equiv) and 2,6-lutidine (830  $\mu\text{L}$ , 7.1 mmol, 1.4 equiv) in dry acetone (5 mL) before stirring the resulting solution overnight at room temperature. Reaction mixture was then cooled to  $-35\text{ }^\circ\text{C}$ , and a solution of potassium *O*-ethyl xanthate (800 mg, 5.0 mmol, 1 equiv) in acetone (8 mL) was added dropwise over 15 min.<sup>272</sup> The resulting yellow suspension was stirred 1 hour at  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  before allowing the reaction mixture to reach room temperature overnight. After filtration through a pad of  $\text{SiO}_2$  (eluents: PE/EtOAc 9:1) and concentration, the crude acylxanthate was taken up in heptane (20 mL) and irradiated by a tungsten lamp (300 W) for 3 h. The heat from the lamp caused the reaction mixture to reflux. The yellow solution was then concentrated down, affording xanthate **V.11** (718 mg, 57%) as a yellow liquid.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4.66 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, *H2*), 3.95 (AB system, 4H,  $\delta_A=4.17$ ,  $\delta_B=3.73$ ,  $J_{AB}=12.1$  Hz, *H6*), 1.58 (s, 3H, *H5*), 1.46 (s, 3H, *H8*), 1.45 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, *H1*), 1.41 (s, 3H, *H8*).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 212.0 (*C3*), 98.7 (*C7*), 69.9 (*C2*), 67.2 (*C6*), 51.4 (*C4*), 24.5 (*C8*), 23.1 (*C8*), 21.2 (*C5*), 13.9 (*C1*).

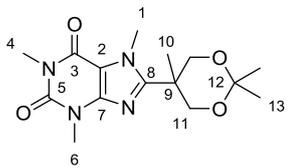
**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2991, 1641, 1372, 1227, 1200, 1041

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2$  ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{OS}_2$ ): 128.0382 Found 128.0385

<sup>271</sup> Prepared according to Ihre, H.; Hult, A.; Fréchet, J. M. J.; Gitsov, I. *Macromolecules* **1998**, *31*, 4061–4068.

<sup>272</sup> Barton, D. H. R.; George, M. V.; Tomoeda, M. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1967–1974.

**1,3,7-Trimethyl-8-(2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione****V.15**

	$C_{15}H_{22}N_4O_4$ $M = 322,4 \text{ g.mol}^{-1}$
---	--

Following General Procedure A, caffeine (**IV.110**) (96 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with acetone xanthate **V.10** (250 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 6:4) to give compound **V.15** (57 mg, 35%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.34 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H, *H11*), 4.07 (s, 3H, *H1*), 3.88 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H, *H11*), 3.52 (s, 3H, *H6*), 3.36 (s, 3H, *H4*), 1.54 (s, 3H, *H10*), 1.45 (s, 3H, *H13*), 1.41 (s, 3H, *H13*).

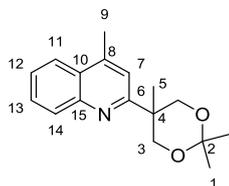
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 155.5 (*C3*), 154.8 (*C8*), 151.7 (*C5*), 147.3 (*C7*), 108.2 (*C2*), 98.7 (*C12*), 66.9 (*C11*), 37.3 (*C9*), 33.7 (*C1*), 29.8 (*C6*), 28.0 (*C4*), 26.5 (*C13*), 21.0 (*C13*), 19.9 (*C10*).

**m.p.** 204-205 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2926, 1703, 1659, 1542, 1225, 1200

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 322.1641

Found 322.1631

**4-Methyl-2-(2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-yl)quinoline****V.16**

$$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$$

$$M = 271,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, lepidine (**IV.9**) (71 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with acetone xanthate **V.10** (250 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/Toluene/EtOAc 85:10:5) to give compound **V.16** (97 mg, 72%) as a yellow oil.

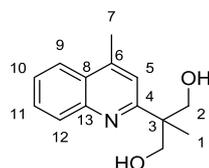
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.08 – 8.01 (m, 1H, *H11*), 7.95 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H, *H14*), 7.67 (ddd,  $J = 8.3, 6.8, 1.5$  Hz, 1H, *H12*), 7.51 (ddd,  $J = 8.1, 6.8, 1.3$  Hz, 1H, *H13*), 7.30 (q,  $J = 0.9$  Hz, 1H, *H7*), 4.47 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H, *H3*), 3.95 (d,  $J = 11.9$  Hz, 2H, *H3*), 2.70 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H, *H9*), 1.53 (s, 3H, *H1*), 1.53 (s, 3H, *H5*), 1.46 (s, 3H, *H1*).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 163.5 (*C6*), 147.6 (*C15*), 144.4 (*C10*), 130.1 (*C11*), 129.1 (*C12*), 127.0 (*C8*), 125.9 (*C13*), 123.6 (*C14*), 119.3 (*C7*), 98.1 (*C2*), 68.7 (*C3*), 40.0 (*C4*), 26.3 (*C5*), 22.2 (*C1*), 21.8 (*C1*), 19.1 (*C9*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2989, 2937, 2867, 1600, 1370, 1197, 1073

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : 271.1572

Found 271.1568

**2-Methyl-2-(4-methylquinolin-2-yl)propane-1,3-diol****V.17**

$$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$$

$$M = 231,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, lepidine (**IV.9**) (71 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with acetonide xanthate **V.10** (250 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 4 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 1:1) to give compound **V.17** (81 mg, 70%) as a beige solid.

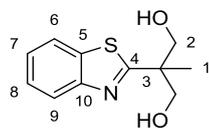
**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.02 – 7.94 (m, 1H, *H9*), 7.95 (dd,  $J=8.4, 1.4$  Hz, 1H, *H12*), 7.67 (ddd,  $J=8.3, 6.8, 1.4$  Hz, 1H, *H10*), 7.53 (ddd,  $J=8.4, 6.8, 1.3$  Hz, 1H, *H11*), 7.30 (d,  $J=1.1$  Hz, 1H, *H5*), 4.71 (br.s, 2H, *OH*), 4.16 (d,  $J=11.1$ , 1H, *H2*), 3.92 (d,  $J=11.1$ , 1H, *H2*), 2.70 (d,  $J=1.1$ , 3H, *H7*), 1.24 (s, 3H, *H1*).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 165.3 (*C4*), 146.2 (*C13*), 145.6 (*C8*), 129.5, 129.4 (*C9+C10*), 127.0 (*C6*), 126.3 (*C11*), 123.7 (*C12*), 120.1 (*C5*), 70.5 (*C2*), 46.4 (*C3*), 20.1 (*C1*), 19.1 (*C7*).

**m.p.** 93-95 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3369, 2928, 2875, 1602, 1559, 1447, 1043

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}$  (M-OH): 214.1232 Found 214.1232

**2-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-2-methylpropane-1,3-diol****V.18**

$$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$$

$$M = 223,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, benzothiazole (68 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with acetone xanthate **V.10** (250 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 4 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 1:1) to give compound **V.18** (51 mg, 46%) as a brown solid.

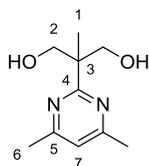
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.99 – 7.91 (m, 1H, *H9*), 7.90 – 7.83 (m, 1H, *H6*), 7.46 (ddd, *J*=8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H, *H8*), 7.37 (ddd, *J*=8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H, *H7*), 3.97 (AB system, 4H,  $\delta_A=4.04$ ,  $\delta_B=3.90$ , *J*<sub>AB</sub>=11.2 Hz, *H2*), 3.73 (br.s, 2H, *OH*), 1.38 (s, 3H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 177.0 (*C4*), 152.3 (*C10*), 134.2 (*C5*), 126.3 (*C8*), 125.2 (*C7*), 122.8 (*C9*), 121.7 (*C6*), 69.1 (*C2*), 47.9 (*C3*), 21.1 (*C1*).

**m.p.** 62-63 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3370, 2931, 2875, 1500, 1439, 1316, 1244, 1049

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NS (M-CH<sub>4</sub>O<sub>2</sub>): 175.0451 Found 175.0451

**2-(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)-2-methylpropane-1,3-diol****V.19**

$$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$$

$$M = 196.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

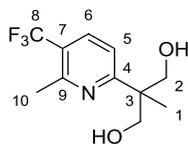
Following General Procedure A, 4,6-dimethylpyrimidine (54 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with acetonide xanthate **V.10** (250 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 4 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 1:1) to give compound **V.19** (40 mg, 41%) as a pale yellow oil.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.90 (s, 1H, *H7*), 4.46 (br.s, 1H, *OH*), 3.85 (s, 4H, *H2*), 2.43 (s, 6H, *H6*), 1.25 (s, 3H, *H1*).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 173.5 (*C4*), 166.5 (*C5*), 118.2 (*C7*), 69.5 (*C2*), 47.3 (*C3*), 24.1 (*C6*), 20.2 (*C1*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3399, 2966, 2931, 2877, 1593, 1551, 1373, 1044

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$  (M-OH): 179.1181 Found 179.1186

**2-Methyl-2-(6-methyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)propane-1,3-diol****V.20**

$C_{11}H_{14}F_3NO_2$   
 $M = 249.2 \text{ g.mol}^{-1}$

Following [General Procedure A](#), 2-methyl-3-(trifluoromethyl)pyridine (81 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with acetone xanthate **V.10** (250 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to [Work-up Procedure 4](#) and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $SiO_2$ ; PE/EtOAc 1:1) to give compound **V.20** (83 mg, 66%) as a light yellow oil.

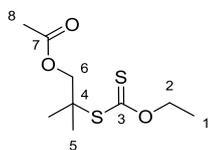
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.90 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H, *H6*), 7.33 – 7.26 (m, 1H, *H5*), 4.09 (br.s, 2H, *OH*), 4.02 (d,  $J=11.1$  Hz, 1H, *H2*), 3.83 (d,  $J=11.1$  Hz, 1H, *H2*), 2.70 (q,  $J_{H-F}=1.7$  Hz, 3H, *H10*), 1.20 (s, 3H, *H1*).

**$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 168.1 (q,  $J_{C-F}=1.2$  Hz, *C4*), 155.6 (q,  $J_{C-F}=1.5$  Hz, *C9*), 135.0 (q,  $J_{C-F}=5.1$  Hz, *C6*), 124.0 (q,  $J_{C-F}=272.2$  Hz, *C8*), 123.3 (q,  $J_{C-F}=30.5$  Hz, *C7*), 118.8 (*C5*), 70.2 (*C2*), 46.3 (*C3*), 23.0 (q,  $J_{C-F}=2.0$  Hz, *C10*), 20.0 (*C1*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3380, 2935, 2879, 1597, 1318, 1128, 1044

**HRMS** ( $EI^+$ ) Calcd for  $C_{11}H_{13}F_3NO$  (M-OH): 232.0945

Found 232.0977

**2-((Ethoxycarbonothioyl)thio)-2-methylpropyl acetate****V.22**

$$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2$$

$$M = 236,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Adapting an existing procedure,<sup>273</sup> to a mixture of 3-hydroxy-2,2-dimethylpropanoic acid (5 g, 42 mmol, 1 equiv) and triethylamine (8,8 mL, 63 mmol, 1.5 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) was added dropwise acetyl chloride (3,3 mL, 46 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 2 h before extraction with 10% aq.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . The aqueous layer was acidified using 37% aq.  $\text{HCl}$  and the desired compound was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was dried and concentrated down to afford a crude material, used without further purification (5.9 g, 86%).

Oxalyl chloride (6.1 mL, 66 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise to a mixture of the previously obtained acid (5.3 g, 36 mmol, 1.1 equiv) and two drops of DMF in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (140 mL) before stirring the resulting solution 6 h at room temperature before concentration.<sup>274</sup> The crude acyl chloride was diluted in acetone (8 mL) and cooled to  $-35^\circ\text{C}$ . A solution of potassium *O*-ethyl xanthate (5.3 g, 33 mmol, 1 equiv) in acetone (55 mL) was added dropwise over 15 min.<sup>275</sup> The resulting yellow suspension was stirred 1 hour at  $-35^\circ\text{C}$  before allowing the reaction mixture to reach room temperature overnight. After filtration through a pad of  $\text{SiO}_2$  (eluents: PE/EtOAc 9:1) and concentration, the crude acylxanthate was taken up in heptane (100 mL) and irradiated by a tungsten lamp (300 W) for 2 h. The heat from the lamp caused the reaction mixture to reflux. The yellow solution was then concentrated down, filtrated through a pad of  $\text{SiO}_2$  (eluents: PE/EtOAc 95:5) affording xanthate **V.22** (4.7 g, 60%) as a yellow liquid.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4.64 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, *H2*), 4.30 (s, 2H, *H6*), 2.06 (s, 3H, *H8*), 1.44 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, *H1*), 1.42 (s, 6H, *H5*).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 212.5 (*C3*), 170.7 (*C7*), 69.8 (*C6*), 69.2 (*C2*), 53.0 (*C4*), 24.9 (*C5*), 20.9 (*C8*), 13.7 (*C1*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2978, 2935, 1740, 1373, 1214, 1111, 1035

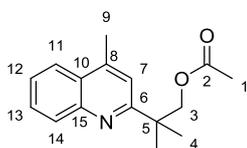
**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2$ : 236.0541

Found 236.0531

<sup>273</sup> Ihre, H.; Hult, A.; Fréchet, J. M. J.; Gitsov, I. *Macromolecules* **1998**, *31*, 4061–4068.

<sup>274</sup> Jenkins, E. N.; Czaplyski, W. L.; Alexanian, E. J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2350–2353.

<sup>275</sup> Barton, D. H. R.; George, M. V.; Tomoeda, M. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1967–1974.

**2-Methyl-2-(4-methylquinolin-2-yl)propyl acetate****V.25**

$C_{16}H_{19}NO_2$   
 $M = 257,3 \text{ g.mol}^{-1}$

Following General Procedure A, lepidine (**IV.9**) (71 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with xanthate **V.22** (178 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 95:5) to give compound **V.25** (104 mg, 81%) as a yellow oil.

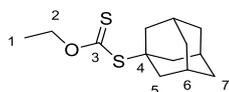
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.05 (ddd,  $J=8.4, 1.3, 0.6$ , 1H, *H11*), 7.95 (ddd,  $J=8.3, 1.5, 0.6$ , 1H, *H14*), 7.67 (ddd,  $J=8.4, 6.9, 1.5$ , 1H, *H12*), 7.51 (ddd,  $J=8.3, 6.9, 1.3$ , 1H, *H13*), 7.31 (t,  $J=1.0$ , 1H, *H7*), 4.46 (s, 2H, *H3*), 2.70 (d,  $J=1.0$ , 3H, *H9*), 1.99 (s, 3H, *H1*), 1.47 (s, 6H, *H4*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 171.4 (*C2*), 165.1 (*C6*), 147.5 (*C15*), 144.1 (*C10*), 130.2 (*C11*), 129.0 (*C12*), 126.8 (*C8*), 125.8 (*C13*), 123.6 (*C14*), 119.1 (*C7*), 72.5 (*C3*), 41.4 (*C5*), 25.2 (*C4*), 21.1 (*C1*), 19.1 (*C9*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2969, 1735, 1600, 1373, 1237, 1036, 759

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N (M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>): 198.1278

Found 198.1274

**S-Adamantan-1-yl O-ethyl carbonodithioate****V.36**

$$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{OS}_2$$

$$M = 256,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Adapting a similar procedure<sup>276</sup>, to a solution of adamantane-1-carbonyl chloride (3.28 g, 16.5 mmol, 1.1 equiv) in acetone (4 mL) at -35 °C, was added dropwise a solution of potassium *O*-ethyl xanthate (2.4 g, 15 mmol, 1 equiv) in acetone (24 mL) over 15 min. The resulting yellow suspension was stirred 1 hour at -35 °C before allowing the reaction mixture to reach room temperature overnight. After filtration through Celite and concentration, the crude acylxanthate was taken up in octane (60 mL) and irradiated by a tungsten lamp (300 W) for 5 h. The heat from the lamp caused the reaction mixture to reflux. The yellow solution was then concentrated down and crystallized from heptane, then recrystallized from hot EtOH, affording xanthate **V.36** (1.78 g, 47%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.66 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, *H2*), 2.14 (d,  $J=3.0$  Hz, 6H, *H5*), 2.12 – 2.04 (m, 3H, *H6*), 1.72 (t,  $J=3.0$  Hz, 6H, *H7*), 1.48 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 214.5 (*C3*), 69.4 (*C2*), 54.7 (*C4*), 42.0 (*C5*), 36.4 (*C7*), 30.0 (*C6*), 13.9 (*C1*).

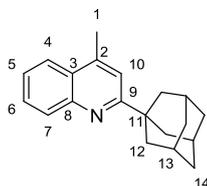
**m.p.** 87-88 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2904, 2849, 1449, 1215, 1116, 1040

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>OS<sub>2</sub>: 256.0956

Found 256.0963

<sup>276</sup>Barton, D. H. R.; George, M. V; Tomoeda, M. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1967–1974.

**2-(Adamantan-1-yl)-4-methylquinoline****V.38**

$$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}$$

$$M = 277.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, lepidine (**IV.9**) (71 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with adamantyl xanthate **V.36** (256 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/Toluene 7:3) to give compound **V.38** (111 mg, 79%) as a white solid.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.10 – 8.02 (m, 1H, *H4*), 7.94 (dd,  $J=8.3, 1.4$  Hz, 1H, *H7*), 7.65 (ddd,  $J=8.3, 6.8, 1.5$  Hz, 1H, *H6*), 7.49 (ddd,  $J=8.1, 6.8, 1.4$  Hz, 1H, *H5*), 7.33 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H, *H10*), 2.69 (d,  $J=1.0$  Hz, 3H, *H1*), 2.18 – 2.13 (m, 3H, *H13*), 2.13 – 2.10 (m, 6H, *H12*), 1.85 – 1.80 (m, 6H, *H14*).

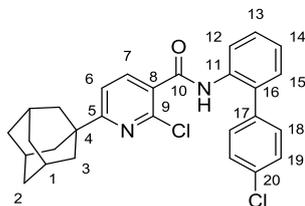
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 168.8 (*C9*), 147.7 (*C8*), 143.7 (*C3*), 130.1 (*C4*), 128.8 (*C5*), 126.8 (*C2*), 125.5 (*C6*), 123.6 (*C7*), 118.7 (*C10*), 41.9 (*C12*), 39.7 (*C11*), 37.0 (*C14*), 29.0 (*C13*), 19.1 (*C1*).

**m.p.** 119-220 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2902, 2847, 1596, 1445, 1309

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}$ : 277.1830

Found 277.1820

**6-(Adamantan-1-yl)-2-chloro-N-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)nicotinamide****V.39**

$$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$$

$$M = 477.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, boscalid (**IV.12**) (86 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL) was reacted with adamantyl xanthate **V.36** (128 mg, 0.5 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (58 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and DLP (300 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure :1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Toluene/EtOAc 85:10:5) to give compound **V.39** (53 mg, 45%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.44 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, *H12*), 8.32 (br.s, 1H, *NH*), 8.13 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, *H7*), 7.48 – 7.41 (m, 3H, *H13+H18*), 7.38 – 7.32 (m, 2H, *H19*), 7.29 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, *H6*), 7.27 – 7.23 (m, 2H, *H14+H15*), 2.13 – 2.08 (m, 3H, *H1*), 1.97 – 1.92 (m, 6H, *H3*), 1.82 – 1.69 (m, 6H, *H2*).

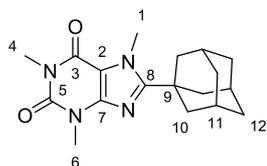
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.7 (*C5*), 162.9 (*C10*), 145.6 (*C9*), 141.0 (*C7*), 136.6 (*C17*), 134.8 (*C11*), 134.5 (*C20*), 132.3 (*C16*), 131.0 (*C19*), 130.4 (*C15*), 129.4 (*C18*), 129.0 (*C13*), 127.6 (*C8*), 125.2 (*C14*), 122.2 (*C12*), 118.4 (*C6*), 41.6 (*C3*), 39.5 (*C4*), 36.7 (*C2*), 28.6 (*C1*).

**m.p.** 214-215 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3378, 3263, 2902, 2848, 1667, 1582, 1519, 1444, 1341

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: 476.1422

Found: 476.1410

**8-(Adamantan-1-yl)-1,3,7-trimethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione****V.40**

$$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$$

$$M = 328.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, caffeine (**IV.110**) (96 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with adamantyl xanthate **V.36** (256 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 4:6) to give compound **V.40** (81 mg, 49%) as a white solid.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4.16 (s, 3H, *H1*), 3.56 (s, 3H, *H4*), 3.39 (s, 3H, *H6*), 2.17 – 2.10 (m, 9H, *H9+H10*), 1.84 – 1.74 (m, 3H, *H12*).

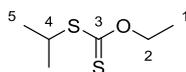
**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 159.6 (*C8*), 155.8 (*C3*), 151.9 (*C5*), 147.3 (*C7*), 108.2 (*C2*), 40.0 (*C10*), 36.9 (*C9*), 36.6 (*C12*), 34.5 (*C1*), 29.7 (*C4*), 28.3 (*C11*), 28.0 (*C6*).

**m.p.** 263-265 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2903, 2849, 1702, 1664, 1426

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ : 328.1899

Found 328.1892

**O-Ethyl S-isopropyl carbonodithioate****VI.1**

$$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OS}_2$$

$$M = 164.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to the previously described conditions<sup>277</sup>, to a mixture of 2-bromopropane (**VI.2**) (6.15 g, 50 mmol, 1 equiv) and water (50 mL) were added Adogen<sup>®</sup> 464 (1.7 g) and potassium *O*-ethyl xanthate (8 g, 50 mmol, 1 equiv). The resulting biphasic mixture was vigorously stirred for 8 h at 23 °C before extracting the desired xanthate with PE. The yellow solution was then concentrated down and filtered through a pad of SiO<sub>2</sub> using PE as eluent to afford xanthate **VI.1** (5 g, 61%) as a yellow liquid.

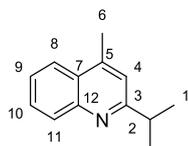
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.64 (q,  $J=7.1$  Hz, 1H, *H2*), 3.81 (hept,  $J=6.9$  Hz, 1H, *H4*), 1.42 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, *H1*), 1.39 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H, *H5*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 214.6 (*C3*), 69.6 (*C2*), 40.9 (*C4*), 22.4 (*C5*), 13.9 (*C1*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2964, 1443, 1212, 1112, 1041

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>OS<sub>2</sub>: 164.0330 Found 164.0327

<sup>277</sup>Degani, L.; Fochi, R. *Synthesis* **1978**, 365–368.

**2-Isopropyl-4-methylquinoline****VI.3**

$C_{13}H_{15}N$   
 $M = 185.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following General Procedure A, lepidine (**IV.9**) (71 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with isopropyl xanthate **VI.1** (164 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Toluene/EtOAc 85:10:5) to give compound **VI.3** (90 mg, 97%) as a light yellow oil.

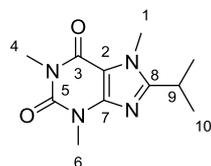
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.08 – 8.02 (m, 1H, *H8*), 7.96 – 7.92 (m, 1H, *H11*), 7.66 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 1H, *H9*), 7.49 (ddd,  $J = 8.2, 6.9, 1.3$  Hz, 1H, *H10*), 7.18 – 7.16 (m, 1H, *H4*), 3.21 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 1H, *H2*), 2.68 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H, *H6*), 1.38 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 167.5 (*C3*), 147.7 (*C12*), 144.4 (*C7*), 129.7 (*C8*), 129.0 (*C9*), 127.1 (*C5*), 125.5 (*C10*), 123.7 (*C11*), 119.9 (*C4*), 37.4 (*C2*), 22.7 (*C1*), 19.0 (*C6*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3062, 2962, 2924, 1604, 1561, 1508, 1449

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N: 185.1204

Found 185.1197

**8-Isopropyl-1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione****VI.5**

$$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$$

$$M = 236,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, caffeine (**IV.110**) (96 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with isopropyl xanthate **VI.1** (164 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 1:1) to give compound **VI.5** (46 mg, 39%) as a white solid.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 3.93 (s, 3H, *H1*), 3.57 (s, 3H, *H6*), 3.40 (s, 3H, *H4*), 3.07 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, *H9*), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, *H10*).

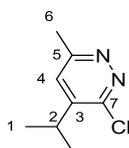
**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 158.8 (*C8*), 155.6 (*C3*), 151.9 (*C5*), 148.1 (*C7*), 107.2 (*C2*), 31.5 (*C1*), 29.8 (*C6*), 27.9 (*C4*), 26.2 (*C9*), 20.9 (*C10*).

**m.p.** 139-140 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2973, 2870, 1698, 1650, 1546, 1454, 1431, 1219, 1084

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ : 236.1273

Found 236.1271

**3-Chloro-4-isopropyl-6-methylpyridazine****VI.6**

$$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_2$$

$$M = 170,6 \text{ g.mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, 3-chloro-6-methylpyridazine (**IV.69**) (64 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with isopropyl xanthate **VI.1** (164 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 3 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 8:2) to give compound **VI.6** (16 mg, 19%) as a pale yellow oil.

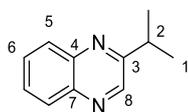
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.19 (s, 1H, *H4*), 3.24 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H, *H2*), 2.67 (s, 3H, *H6*), 1.27 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, *H1*).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 159.9 (*C5*), 155.6 (*C7*), 146.8 (*C3*), 125.8 (*C4*), 29.8 (*C2*), 21.8 (*C6*), 21.5 (*C7*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2970, 2930, 1581, 1398, 1101

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_2$ : 170.0611

Found 170.0606

**2-Isopropylquinoxaline****VI.7**

$$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2$$

$$M = 172,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure B, quinoxaline (**IV.103**) (65 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with isopropyl xanthate **VI.1** (164 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/ EtOAc 9:1) to give compound **VI.7** (32 mg, 37%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.79 (s, 1H, *H8*), 8.11 – 8.01 (m, 2H, *H5*), 7.77 – 7.65 (m, 2H, *H6*), 3.32 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, *H2*), 1.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, *H1*).

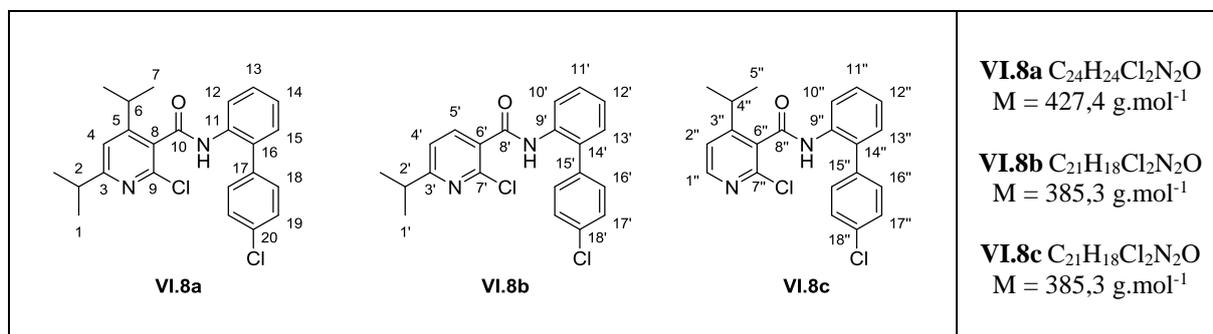
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 162.1 (*C3*), 144.9 (*C8*), 142.2 (*C4*), 141.5 (*C10*), 130.0, 129.2, 129.1, 129.0 (*C<sub>ar</sub>*), 35.1 (*C2*), 22.2 (*C1*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2965, 2927, 1492, 1088, 973, 761

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>: 172.1000

Found 172.0992

<b><u>2-Chloro-N-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-4,6-diisopropylnicotinamide</u></b>	<b>VI.8a</b>
<b><u>2-Chloro-N-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-isopropylnicotinamide</u></b>	<b>VI.8b</b>
<b><u>2-Chloro-N-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-4-isopropylnicotinamide</u></b>	<b>VI.8c</b>



Following General Procedure A, boscalid (**IV.12**) (86 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL) was reacted with isopropyl xanthate **VI.1** (82 mg, 0.5 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (58 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and DLP (300 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 9:1→75:25) to give a mixture of compounds **VI.8a** and **VI.8b** (46 mg, ratio (NMR) 7:3, **VI.8a** 9%, **VI.8b** 23%) and compound **VI.8c** (16 mg, 17%) as white solids. 26% of the starting boscalid (**IV.12**) was also recovered (22 mg)

**2-Chloro-N-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-4,6-diisopropylnicotinamide (VI.8a)**

**2-Chloro-N-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-isopropylnicotinamide (VI.8b)**

<sup>1</sup>H NMR  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 8.44 (d, *J*=8.2, 1H, *H*10'), 8.35 (d, *J*=8.2, 1H, *H*12), 8.27 (br.s, 1H, NH), 8.11 (d, *J*=7.9, 1H, *H*5'), 7.49 – 7.39 (m, 6H, *H*16'+*H*18+*H*11'+*H*13), 7.38 – 7.33 (m, 4H, *H*17'+*H*19), 7.29 – 7.24 (m, 4H, *H*12'+*H*14+*H*13'+*H*15), 7.21 (d, *J*=7.9, 1H, *H*4'), 7.02 (s, 1H, *H*4), 3.11 – 2.93 (m, 3H, *H*2+*H*2'+*H*6), 1.28 (d, *J*=6.9, 6H, *H*1'), 1.27 (d, *J*=6.9, 3H, *H*1), 1.20 (d, *J*=6.9, 3H, *H*7).

<sup>13</sup>C NMR  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 170.8 (*C*3'), 169.2 (*C*3), 164.3 (*C*10), 162.7 (*C*8'), 158.7 (*C*5), 146.2 (*C*9), 145.7 (*C*7'), 140.9 (*C*5'), 136.4 (*C*15'), 136.2 (*C*17), 134.6 (*C*9'), 134.4 (*C*18'), 134.2 (*C*11), 134.0 (*C*20), 132.3 (*C*16), 132.1 (*C*14'), 130.9 (*C*17'), 130.8 (*C*19), 130.4 (*C*15), 130.2 (*C*13'), 129.3 (*C*16'), 129.2 (*C*18), 129.0 (*C*8), 128.9 (*C*13), 128.7 (*C*11'), 127.9 (*C*6'), 125.6 (*C*14), 125.1 (*C*12'), 122.8 (*C*12), 122.0 (*C*10'), 119.9 (*C*4'), 116.6 (*C*4), 36.3 (*C*2), 36.1 (*C*2'), 31.3 (*C*6), 23.5 (*C*7), 22.3 (*C*1), 22.1 (*C*1').

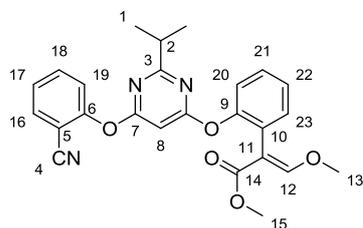
HRMS (EI<sup>+</sup>)

Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: 426.1266  
Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: 384.0796

Found: 426.1245  
Found: 384.0799

**2-Chloro-N-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-4-isopropylnicotinamide (VI.8c)**

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	$\delta$ (ppm) = 8.33 (d, $J=7.9$ , 1H, $H_{10''}$ ), 8.29 (d, $J=5.2$ , 1H, $H_{1''}$ ), 7.50 – 7.45 (m, 1H, $H_{11''}$ ), 7.42 – 7.33 (AA'BB' system, 4H, $\delta_A=7.40$ , ( $H_{17''}$ ), $\delta_B=7.34$ , ( $H_{16''}$ )), 7.30 – 7.25 (m, 2H, $H_{12''}+H_{13''}$ ), 7.18 (d, $J=5.2$ , 1H, $H_{2''}$ ), 2.97 (hept, $J=6.8$ , 1H, $H_{4''}$ ), 1.20 (d, $J=6.8$ , 6H, $H_{5''}$ ).	
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	$\delta$ (ppm) = 163.8 ( $C_{8''}$ ), 158.6 ( $C_{3''}$ ), 150.3 ( $C_{1''}$ ), 147.3 ( $C_{7''}$ ), 136.3 ( $C_{15''}$ ), 134.4, 134.0 ( $C_{9''}+C_{8''}$ ), 132.6 ( $C_{14''}$ ), 131.7 ( $C_{6''}$ ), 130.9 ( $C_{17''}$ ), 130.5 ( $C_{13''}$ ), 129.4 ( $C_{16''}$ ), 129.1 ( $C_{11''}$ ), 125.8 ( $C_{12''}$ ), 122.9 ( $C_{10''}$ ), 120.2 ( $C_{2''}$ ), 31.5 ( $C_{4''}$ ), 23.5 ( $C_{5''}$ ).	
<b>m.p.</b>	164-165 °C	
<b>IR</b> (neat)	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3240, 2966, 1676, 1582, 1517, 1477, 1446, 1086	
<b>HRMS</b> (EI <sup>+</sup> )	Calcd for C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O: 384.0796	Found: 384.0781

**Methyl (*E*)-2-(2-((6-(2-cyanophenoxy)-2-isopropylpyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-3-methoxyacrylate****VI.9**

$$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$$

$$M = 445,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

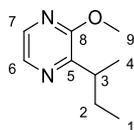
Following General Procedure A, azoxystrobin (**IV.14**) (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL) was reacted with isopropyl xanthate **VI.1** (82 mg, 0.5 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (58 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and DLP (300 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 8:2) to give compound **VI.9** (43 mg, 39%) as an orange oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.70 – 7.59 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.49 (s, 1H,  $H_{I2}$ ), 7.41 – 7.19 (m, 6H,  $H_{ar}$ ), 6.08 (s, 1H,  $H_8$ ), 3.74 (s, 3H,  $H_{I3}$ ), 3.62 (s, 3H,  $H_{I5}$ ), 2.90 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $H_2$ ), 1.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $H_1$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 175.9 ( $C_3$ ), 172.2 ( $C_{ar}$ ), 170.1 ( $C_7$ ), 167.7 ( $C_{I4}$ ), 160.9 ( $C_{I2}$ ), 154.6, 150.6, 134.0, 133.4, 132.8, 129.2, 126.2, 125.7, 125.6, 123.0, 122.1 ( $C_{ar}$ ), 115.6 ( $C_4$ ), 107.3 ( $C_{ar}$ ), 107.1 ( $C_{I1}$ ), 88.9 ( $C_8$ ), 62.1 ( $C_{I3}$ ), 51.7 ( $C_{I5}$ ), 37.2 ( $C_2$ ), 21.2 ( $C_1$ ).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2969, 1711, 1562, 1486, 1416, 1253, 1141

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ : 445.1638 Found: 445.1637

**2-(*sec*-Butyl)-3-methoxypyrazine****VI.10**

$C_9H_{14}N_2O$   
 $M = 166.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

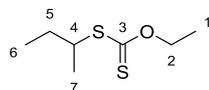
Following General Procedure B, 2-methoxypyrazine (**IV.78**) (550 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with *sec*-butyl xanthate (**VI.14**) (1.78 g, 10 mmol, 2.0 equiv), in the presence of DLP (6 g, 15 mmol, 3.0 equiv), added portionwise. Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Et<sub>2</sub>O 95:5) to give compound **VI.10** (356 mg, 43%) as a colorless liquid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.06 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, *H6*), 7.90 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, *H7*), 3.96 (s, 3H, *H9*), 3.16 (h,  $J = 7.0$  Hz, 1H, *H3*), 1.88 – 1.74 (m, 1H, *H2*), 1.65 – 1.53 (m, 1H, *H2*), 1.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, *H4*), 0.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 158.4 (*C8*), 152.1 (*C5*), 137.8 (*C7*), 135.8 (*C6*), 53.6 (*C9*), 36.4 (*C3*), 28.2 (*C2*), 18.5 (*C4*), 12.2 (*C1*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2965, 2877, 1541, 1459, 1394, 1352, 1168

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O (M-CH<sub>3</sub>): 151.0866 Found 151.0863

**S-(sec-Butyl) O-ethyl carbonodithioate****VI.14**

$$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{OS}_2$$

$$M = 178,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to the previously described conditions<sup>278</sup>, to a mixture of 2-iodobutane (9.2 g, 50 mmol, 1 equiv) and water (50 mL) were added Adogen<sup>®</sup> 464 (1.7 g) and potassium *O*-ethyl xanthate (8 g, 50 mmol, 1 equiv). The resulting biphasic mixture was vigorously stirred for 1.5 h at 23 °C before extracting the desired xanthate with PE. The yellow solution was then concentrated down and filtered through a pad of SiO<sub>2</sub> using PE as eluent to afford xanthate **VI.14** (8.5 g, 96%) as a yellow liquid.

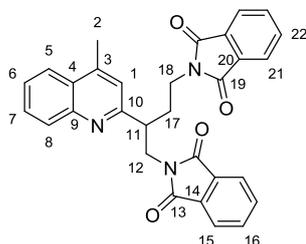
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.63 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, *H2*), 3.67 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1H, *H4*), 1.79 – 1.59 (m, 2H, *H5*), 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, *H1*), 1.36 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, *H7*), 0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, *H6*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 214.8 (*C3*), 69.5 (*C2*), 47.4 (*C4*), 29.0 (*C5*), 20.0 (*C7*), 13.9 (*C1*), 11.5 (*C6*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2966, 2931, 2875, 1456, 1380, 1210, 1110, 1048

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>OS<sub>2</sub>: 178.0486 Found 178.0486

<sup>278</sup>Degani, L.; Fochi, R. *Synthesis* **1978**, 365–368.

**2,2'-(2-(4-Methylquinolin-2-yl)butane-1,4-diyl)bis(isoindoline-1,3-dione)****VI.21**

$$\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$$

$$M = 489,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, lepidine (**IV.9**) (71 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with xanthate **VI.20** (117 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 6:4) to give compound **VI.21** (70 mg, 29%) as a white solid.

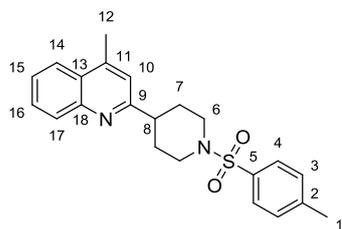
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.92 – 7.86 (m, 1H, *H5*), 7.80 – 7.74 (m, 1H, *H8*), 7.77 – 7.62 (AA'BB' system, 4H,  $\delta_A=7.74$  (*H21*),  $\delta_B=7.66$  (*H22*)), 7.56 – 7.53 (m, 1H, *H6*), 7.59 – 7.48 (AA'BB' system, 4H,  $\delta_A=7.57$  (*H15*),  $\delta_B=7.51$  (*H16*)), 7.39 (ddd, *J*=8.2, 6.9, 1.3, 1H, *H7*), 7.17 (q, *J*=1.0, 1H, *H1*), 4.10 – 3.95 (ABX system, 2H, *H12*,  $\delta_A=4.05$ ,  $\delta_B=4.00$ , *J*<sub>AB</sub>=13.5, *J*<sub>AX</sub>=8.1, *J*<sub>BX</sub>=6.9 Hz), 3.70 (t, *J*=7.0, 2H, *H18*), 3.59 – 3.48 (m, 1H, *H11*), 2.74 – 2.62 (m, 1H, *H17*), 2.56 (d, *J*=1.0, 3H, *H2*), 2.14 – 2.05 (m, 1H, *H17*).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 168.3 (*C19*), 168.2 (*C13*), 160.1 (*C10*), 147.7 (*C9*), 144.6 (*C4*), 134.0 (*C22*), 133.6 (*C16*), 132.1 (*C20*), 131.9 (*C14*), 129.9 (*C5*), 129.0 (*C6*), 127.1 (*C3*), 125.6 (*C7*), 123.5 (*C8*), 123.3 (*C21*), 122.8 (*C15*), 122.0 (*C1*), 45.0 (*C11*), 43.0 (*C12*), 36.5 (*C16*), 30.0 (*C17*), 18.7 (*C2*).

m.p. 129-130 °C

IR (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3061, 2934, 1770, 1703, 1600, 1393, 1369, 1085

HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M-C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>): 329.1285 Found 329.1237

**4-Methyl-2-(1-tosylpiperidin-4-yl)quinoline****VI.23**

$$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$$

$$M = 380,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, lepidine (**IV.2**) (71 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with xanthate **VI.22** (117 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/Toluene/NEt<sub>3</sub>/EtOAc 70:5:5:20) to give compound **VI.23** (45 mg, 24%) as a white solid.

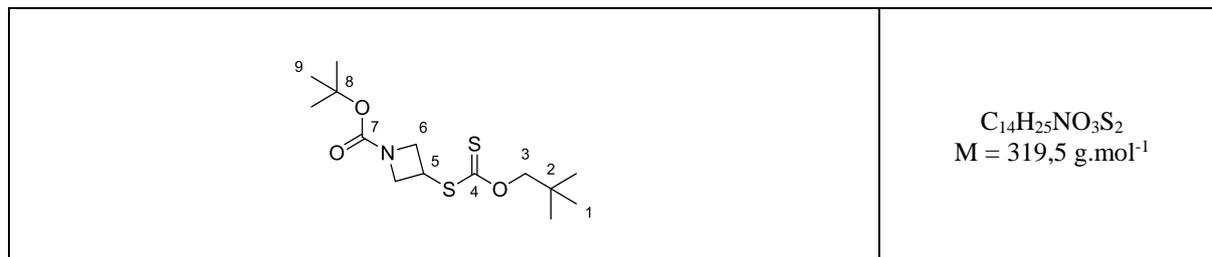
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.97 (ddd,  $J=8.4, 1.3, 0.6$ , 1H, *H14*), 7.93 (ddd,  $J=8.3, 1.5, 0.6$ , 1H, *H17*), 7.72 – 7.30 (AA'BB' system, 4H,  $\delta_A=7.68$  (*H4*),  $\delta_B=7.34$  (*H3*)), 7.67 – 7.61 (m, 1H, *H15*), 7.49 (ddd,  $J=8.3, 6.9, 1.3$ , 1H, *H16*), 7.08 (q,  $J=0.9$ , 1H, *H10*), 4.00 – 3.90 (m, 2H, *H6*), 2.84 – 2.71 (m, 1H, *H8*), 2.66 (d,  $J=0.9$ , 3H, *H12*), 2.44 (d,  $J=0.8$ , 5H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 163.5 (*C9*), 147.6 (*C18*), 144.9 (*C11*), 143.6 (*C2*), 133.4 (*C5*), 129.7 (*C3*), 129.6 (*C14*), 129.3 (*C15*), 127.8 (*C4*), 127.2 (*C16*), 125.9 (*C13*), 123.7 (*C17*), 119.9 (*C10*), 46.6 (*C6*), 44.4 (*C8*), 31.1 (*C7*), 21.6 (*C1*), 18.9 (*C12*).

**m.p.** 158-159 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3062, 2924, 2851, 2254, 1732, 1598, 1328, 1158

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub> (M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S): 225.1387 Found 225.1393

**tert-Butyl 3-(((neopentyloxy)carbonothioyl)thio)azetidine-1-carboxylate****VI.24b**

*tert*-Butyl 3-iodoazetidine-1-carboxylate<sup>279</sup> (**VI.26**) (622 mg, 2.3 mmol, 1.0 equiv) in DMF (2.6 mL) was reacted with sodium *O*-neopentyl xanthate **VI.27** (524 mg, 2.8 mmol, 1.2 equiv) at room temperature for 48 h. The reaction mixture was then diluted with a 10% LiCl aqueous solution and extracted with EtOAc. Organic layers were combined, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated down. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 9:1) to give compound **VI.24b** (467 mg, 59%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.42 – 4.37 (m, 2H, *H6*), 4.30 – 4.24 (m, 1H, *H5*), 4.22 (s, 2H, *H3*), 3.90 – 3.84 (m, 2H, *H6*), 1.44 (s, 3H, *H9*), 1.00 (s, 3H, *H1*).

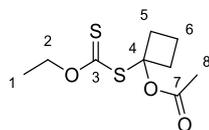
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 212.8 (*C4*), 156.0 (*C7*), 83.6 (*C3*), 80.1 (*C8*), 35.2 (*C5*), 31.9 (*C2*), 28.5 (*C9*), 26.7 (*C1*). *C6* was not observed.

**m.p.** 63-64 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2961, 1708, 1392, 1367, 1228, 1071

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> (M-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>OS<sub>2</sub>): 155.0941 Found 155.0945

<sup>279</sup> Prepared according to Barré, B.; Gonnard, L.; Campagne, R.; Reymond, S.; Marin, J.; Ciapetti, P.; Brellier, M.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6160–6163.

**1-((Ethoxycarbonothioyl)thio)cyclobutyl acetate****VII.1**

$$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}_2$$

$$M = 234,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

To a solution of chloride **VII.8** (6 g, 40.5 mmol, 1.1 equiv) in ethanol (36 mL), was added portionwise potassium *O*-ethyl xanthate (5.8 g, 36 mmol, 1 equiv). The resulting yellow suspension was stirred at room temperature for 18 h. Water was added, and the mixture was extracted with PE, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated down. The crude material was then filtered through a pad of SiO<sub>2</sub> using PE/Et<sub>2</sub>O 95:5 as eluent to afford xanthate **VII.1** (2.6 g, 31%) as a yellow liquid.

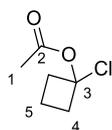
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.64 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, *H2*), 2.71 – 2.56 (m, 4H, *H5*), 2.03 (s, 3H, *H8*), 2.02 – 1.83 (m, 2H, *H6*), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 211.3 (*C3*), 168.8 (*C7*), 87.2 (*C4*), 69.5 (*C2*), 37.0 (*C5*), 21.6 (*C8*), 15.0 (*C1*), 13.9 (*C6*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2986, 1742, 1238, 1208, 1039

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 234.0384

Found 234.0380

**1-Chlorocyclobutyl acetate****VII.8**

$$\text{C}_6\text{H}_9\text{ClO}_2$$

$$M = 148,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to the described conditions,<sup>280</sup> using oven-dried glassware under nitrogen, a catalytic amount of anhydrous  $\text{AlCl}_3$  and acetyl chloride (19 mL, 270 mmol, 2.5 equiv) were mixed followed by the dropwise addition of cyclobutanone (**VII.7**) (8 mL, 108 mmol, 1 equiv) at  $-5^\circ\text{C}$ . The temperature must not exceed  $0^\circ\text{C}$  during the addition. The resulting black solution was stirred at room temperature for 18 h. A distillation apparatus was set up and the excess of acetyl chloride was distilled off ( $30^\circ\text{C}$ , 80 mbar) followed by the desired compound ( $30^\circ\text{C}$ , 0.7 mbar). During the distillation, the receiving flask was cooled by a mixture dry ice – acetone to prevent the evaporation of the product, and the heating was kept below  $35^\circ\text{C}$ . 1-chlorobutyl acetate (**VII.8**) was obtained (12.7 g, 79%) as a colorless liquid, stored in a freezer ( $-20^\circ\text{C}$ ).

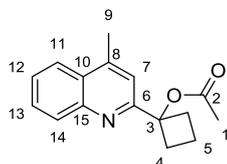
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 2.80 – 2.65 (m, 4H, *H4*), 2.17 – 2.08 (m, 1H, *H5*), 2.07 (s, 3H, *HI*), 1.92 – 1.81 (m, 1H, *H5*).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 168.1 (*C2*), 95.7 (*C3*), 41.3 (*C4*), 21.5 (*C1*), 14.3 (*C5*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3005, 2960, 1760, 1369, 1226, 1200, 1127, 1006

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_6\text{H}_9\text{ClO}_2$ : 148.0291 Not Found

<sup>280</sup> (a) Neuenschwander, M.; Bigler, P.; Christen, K.; Iseli, R.; Kyburz, R.; Mohle, H. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2047–2058. (b) Kyburz, R.; Schaltegger, H.; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1037–1046.

**1-(4-Methylquinolin-2-yl)cyclobutyl acetate****VII.11**

$$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$$

$$M = 255,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure A, lepidine (**IV.9**) (71 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with xanthate **VII.1** (234 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (116 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/Toluene/EtOAc 85:10:5) to give compound **VII.11** (64 mg, 50%) as a brown solid.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.16 – 8.09 (m, 1H, *H11*), 7.95 (ddd,  $J = 8.3, 1.5, 0.6$  Hz, 1H, *H14*), 7.68 (ddd,  $J = 8.4, 6.8, 1.5$  Hz, 1H, *H12*), 7.52 (ddd,  $J = 8.3, 6.8, 1.3$  Hz, 1H, *H13*), 7.35 (q,  $J = 1.0$  Hz, 1H, *H7*), 3.01 – 2.88 (m, 2H, *H4*), 2.71 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H, *H9*), 2.66 – 2.56 (m, 2H, *H4*), 2.11 (s, 3H, *H1*), 2.09 – 1.92 (m, 2H, *H5*).

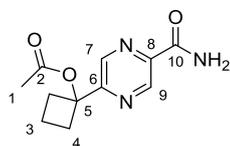
**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.0 (*C2*), 161.1 (*C6*), 147.4 (*C15*), 145.0 (*C10*), 130.4 (*C11*), 129.2 (*C12*), 127.4 (*C9*), 126.2 (*C13*), 123.6 (*C14*), 118.0 (*C7*), 83.3 (*C3*), 34.1 (*C4*), 21.7 (*C1*), 19.2 (*C8*), 14.3 (*C5*).

**m.p.** 67-68 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2947, 1738, 1603, 1368, 1237, 1121

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : 255.1259

Found 255.1248

**1-(5-Carbamoylpyrazin-2-yl)cyclobutyl acetate****VII.12**

$$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$$

$$M = 235,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following General Procedure B, pyrazinamide (**IV.82**) (62 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with xanthate **VII.1** (234 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). The crude material was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 1:1) to give compound **VII.12** (45 mg, 38%) as a white solid.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 9.36 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H,  $H_9$ ), 8.59 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H,  $H_7$ ), 7.58 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 5.76 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 2.87 – 2.78 (m, 2H,  $H_4$ ), 2.68 – 2.57 (m, 2H,  $H_4$ ), 2.12 (s, 3H,  $H_1$ ), 2.11 – 2.02 (m, 1H,  $H_3$ ), 2.01 – 1.91 (m, 1H,  $H_3$ ).

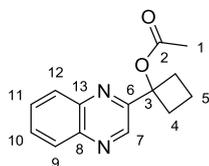
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 169.9 ( $C_2$ ), 165.5 ( $C_{10}$ ), 160.2 ( $C_6$ ), 143.5 ( $C_9$ ), 142.4 ( $C_8$ ), 139.5 ( $C_7$ ), 81.6 ( $C_5$ ), 34.2 ( $C_4$ ), 21.4 ( $C_1$ ), 14.1 ( $C_3$ ).

**m.p.** 199-200 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3431, 3181, 2993, 1736, 1667, 1413, 1238, 1036

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ : 235.0957

Found 235.0954

**1-(Quinoxalin-2-yl)cyclobutyl acetate****VII.13**

$$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$$

$$M = 242,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

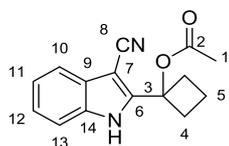
Following General Procedure B, quinoxaline (**IV.103**) (65 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with xanthate **VII.1** (234 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). The crude material was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 8:2) to give compound **VII.13** (51 mg, 42%) as a light yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.94 (s, 1H, *H7*), 8.15 – 8.05 (m, 2H, *H12+H9*), 7.79 – 7.70 (m, 2H, *H11+H10*), 3.02 – 2.92 (m, 2H, *H4*), 2.72 – 2.59 (m, 2H, *H4*), 2.12 (s, 3H, *H1*), 2.10 – 1.97 (m, 2H, *H5*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 169.9 (*C2*), 156.4 (*C6*), 142.6 (*C7*), 141.7, 141.6 (*C13*, *C8*), 130.1, 129.7, 129.6, 129.2 (*C12*, *C11*, *C10*, *C9*), 82.1 (*C3*), 33.9 (*C4*), 21.5 (*C1*), 14.1 (*C5*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2949, 1741, 1492, 1368, 1248, 1230, 1119

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O (M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O): 199.0866 Found 199.0864

**1-(3-Cyano-1*H*-indol-2-yl)cyclobutyl acetate****VII.14**

$C_{15}H_{14}N_2O_2$   
 $M = 254,3 \text{ g.mol}^{-1}$

Following General Procedure B, 3-cyanoindole (**IV.97**) (71 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with xanthate **VII.1** (234 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) and DLP (600 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv). The crude mixture was concentrated down and the obtained residue was purified by flash chromatography ( $SiO_2$ ; PE/EtOAc 8:2) to give compound **VII.14** (107 mg, 84%) as a yellow oil.

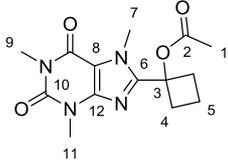
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 9.82 (s, 1H, *NH*), 7.71 – 7.67 (m, 1H, *H10*), 7.35 – 7.30 (m, 1H, *H13*), 7.26 – 7.20 (m, 2H, *H11+H12*), 3.07 – 2.97 (m, 2H, *H4*), 2.80 – 2.69 (m, 2H, *H4*), 2.10 (s, 3H, *H1*), 2.09 – 2.01 (m, 1H, *H5*), 1.98 – 1.84 (m, 1H, *H5*).

**$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 171.1 (*C2*), 146.7 (*C6*), 134.2 (*C14*), 128.0 (*C9*), 124.3 (*C11* or *C12*), 122.3 (*C11* or *C12*), 119.3 (*C10*), 115.9 (*C7*), 112.2 (*C13*), 84.1 (*C8*), 77.5 (*C3*), 34.4 (*C4*), 21.4 (*C1*), 14.8 (*C5*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3271, 2953, 2214, 1720, 1441, 1240, 1215

**HRMS** ( $EI^+$ ) Calcd for  $C_{15}H_{14}N_2O_2$ : 254.1055 Found 254.1060

**1-(1,3,7-Trimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)cyclobutyl acetate****VII.15**

	$C_{14}H_{18}N_4O_4$ $M = 306,3 \text{ g.mol}^{-1}$
---	--

Following General Procedure A, caffeine (**IV.110**) (49 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL) was reacted with xanthate **VII.1** (117 mg, 0.5 mmol, 2.0 equiv), in the presence of camphorsulfonic acid (58 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and DLP (300 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv). Work-up was carried out according to Work-up Procedure 1 and the obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 1:1) to give compound **VII.15** (48 mg, 63%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 3.91 (s, 3H, *H7*), 3.60 (s, 3H, *H11*), 3.39 (s, 3H, *H9*), 3.02 – 2.91 (m, 2H, *H4*), 2.65 – 2.55 (m, 2H, *H4*), 2.07 (s, 3H, *H1*), 2.06 – 1.98 (m, 1H, *H5*), 1.96 – 1.85 (m, 1H, *H5*).

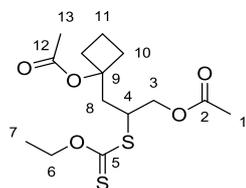
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 169.0 (*C2*), 155.6 (*C6*), 152.3 (*C9*), 151.8 (*C11*), 147.1 (*C13*), 108.8 (*C8*), 77.3 (*C3*), 33.2 (*C4*), 33.1 (*C7*), 29.9 (*C12*), 27.9 (*C10*), 21.0 (*C1*), 14.2 (*C5*).

**m.p.** 190-191 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2952, 1744, 1699, 1655, 1542, 1441, 1221, 1127

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 306.1328

Found 306.1317

**1-(3-Acetoxy-2-((ethoxycarbonothioyl)thio)propyl)cyclobutyl acetate****VII.17**

$$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}_2$$

$$M = 334,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

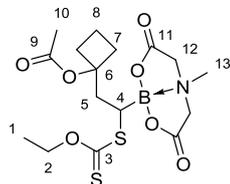
In a 5 mL flask were mixed xanthate **VII.1** (117 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), allyl acetate (100 mg, 1 mmol, 2 equiv) in ethyl acetate (0.5 mL). The mixture was heated to reflux for 15 minutes and DLP (10 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%) was added and the mixture was stirred at this temperature for 1 hour. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting oil was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  9:1) to afford adduct **VII.17** (115 mg, 69%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4.64 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $H_6$ ), 4.23 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 4.06 – 3.97 (m, 1H,  $H_4$ ), 2.46 (dd,  $J = 15.3, 5.8$  Hz, 1H,  $H_8$ ), 2.37 – 2.27 (m, 4H,  $H_{10+H8}$ ), 2.25 – 2.17 (m, 1H,  $H_{10}$ ), 2.06 (s, 3H,  $H_1$ ), 1.98 (s, 3H,  $H_{13}$ ), 1.93 – 1.81 (m, 1H,  $H_{11}$ ), 1.75 – 1.61 (m, 1H,  $H_{11}$ ), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $H_7$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 213.1 ( $C_5$ ), 170.8 ( $C_2$ ), 170.0 ( $C_{12}$ ), 81.4 ( $C_9$ ), 70.3 ( $C_6$ ), 66.1 ( $C_3$ ), 45.4 ( $C_4$ ), 35.2 ( $C_8$ ), 34.6, 34.0 ( $C_{10}$ ), 21.9 ( $C_{13}$ ), 20.9 ( $C_1$ ), 14.2 ( $C_{11}$ ), 13.9 ( $C_7$ ).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2986, 2946, 1737, 1365, 1213, 1111, 1042

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$  ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ ): 274.0692 Found 274.096

**1-(2-((Ethoxycarbonothioyl)thio)-2-(4-methyl-2,6-dioxotetrahydro-2H-4[1,4,8]4-[1,3,2]oxazaborolo[2,3-b][1,3,2]oxazaborol-8-yl)ethyl)cyclobutyl acetate****VII.18**

$$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BNO}_7\text{S}_2$$

$$M = 417,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

In a 5 mL flask were mixed xanthate **VII.1** (176 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv), vinyl boronate MIDA ester **VII.16** (91 mg, 0.5 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (1 mL). The mixture was heated to reflux for 15 minutes and DLP (20 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) was added and the mixture every hour until total consumption of the olefin. Total added: 100 mg, 50 mol%. Desired compound **VII.18** crystallized upon cooling (76 mg, 37%) as a white solid.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 4.71 – 4.52 (ABX<sub>3</sub> system, 2H,  $\delta_A=4.66$ ,  $\delta_B=4.57$ ,  $J_{AB}=10.6$  Hz,  $J_{AX}=J_{BX}=7.1$  Hz, H2), 4.38 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H, H12), 4.26 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H, H12), 4.10 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H, H12), 4.06 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H, H12), 3.42 (dd,  $J = 11.0$ , 2.1 Hz, 1H, H4), 2.96 (s, 3H, H13), 2.37 – 2.09 (m, 6H, H7+H5), 1.86 (s, 3H, H10), 1.84 – 1.72 (m, 1H, H8), 1.64 – 1.51 (m, 1H, H8), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H1).

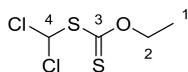
**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 213.5 (C3), 169.4 (C9), 168.5, 168.3 (C11), 81.8 (C6), 70.2 (C2), 63.4, 63.1 (C12), 46.1 (C13), 35.2 (C7), 34.2 (C5), 32.3 (C7), 21.6 (C10), 13.6 (C8), 13.5 (C1).

**m.p.** 196-197 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3003, 2953, 1761, 1746, 1712, 1210, 1026, 1947

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BNO}_7\text{S}_2$ : 417.1087

Not Found

**S-(dichloromethyl) O-ethyl carbonodithioate****VIII.16**

$$\text{C}_4\text{H}_6\text{Cl}_2\text{OS}_2$$

$$M = 205,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

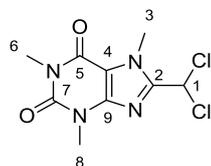
To suspension of potassium *O*-ethyl xanthate (1.6 g, 10 mmol, 1 equiv) in chloroform (100 mL) was added a solution of potassium hydroxide (11.2 g, 20 mmol, 2 equiv) in water (70 mL). The resulting biphasic mixture was then vigorously stirred for 18 h at 60 °C before extracting the desired xanthate with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The yellow solution was then dried with anhydrous sodium sulfate, concentrated down and filtered through a pad of  $\text{SiO}_2$  using PE as eluent to afford xanthate **VIII.16** (839 mg, 49%) as a yellow liquid.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.19 (s, 1H, *H4*), 4.71 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, *H2*), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, *H1*).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 206.7 (*C3*), 73.7 (*C4*), 70.9 (*C2*), 13.8 (*C1*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2982, 1365, 1226, 1110, 1040

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_4\text{H}_6\text{Cl}_2\text{OS}_2$ : 203.9237 Found 203.9231

**8-(dichloromethyl)-1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione****VIII.18**

$C_9H_{10}Cl_2N_4O_2$   
 $M = 277,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Caffeine (**IV.110**) (96 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1 mL) was reacted with dichloromethyl xanthate **VIII.16** (309 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv) at 85 °C, in the presence of DLP (100 mg, 0.25 mmol, 0.5 equiv), added every hour for 3 h. Dichloromethyl xanthate was added again (309 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv) before the hourly addition of DLP (100 mg, 0.25 mmol, 0.5 equiv) for another 3 h. The reaction mixture was then concentrated down and the solid residue was triturated with pentane to yield compound **VIII.18** (82 mg, 59%) as a white solid.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.84 (s, 1H, *H1*), 4.26 (s, 3H, *H3*), 3.55 (s, 3H, *H8*), 3.41 (s, 3H, *H6*).

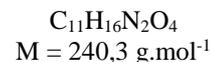
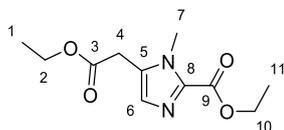
**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 155.4 (*C5*), 151.4 (*C7*), 146.5 (*C9*), 146.2 (*C2*), 109.7 (*C4*), 61.7 (*C1*), 33.4 (*C3*), 29.8 (*C8*), 28.1 (*C6*).

**m.p.** 249-250 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3007, 2956, 1705, 1665, 1548, 1446, 1287, 1241, 1043

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $C_9H_{10}Cl_2N_4O_2$ : 276.0181

Found 276.0181

**Ethyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-methyl-1H-imidazole-2-carboxylate****IX.11**

Adapting an existing procedure,<sup>281</sup> A mixture of ethyl 1-methyl-1H-imidazole-2-carboxylate (77 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and xanthate (**IX.10**) (208 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) was heated to 100 °C before the careful addition of DLP (40 mg, 0.1 mmol, 20 mol%) every minutes until a total amount of 1.8 equivalents is added. The obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EA 1:9) to give an oily mixture of starting imidazole **IX.9** and compound **IX.11** (76 mg) in a 3:2 ratio, setting the yield of the desired product **IX.11** to 33% (63% brsm).

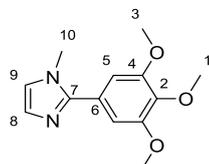
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.06 (s, 1H, *H6*), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, *H10*), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, *H2*), 3.92 (s, 3H, *H7*), 3.65 (s, 2H, *H4*), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, *H11*), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 168.8 (*C3*), 159.4 (*C9*), 137.4 (*C8*), 130.1 (*C5*), 129.6 (*C6*), 61.7, 61.2 (*C10+C2*), 35.9 (*C4*), 32.8 (*C7*), 14.4, 14.2 (*C11+C1*).

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 240.1110

Found 240.1112

<sup>281</sup> Flórez-López, E.; Gomez-Pérez, L. B.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6000–6002.

**1-Methyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-imidazole****IX.27**

$$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$$

$$M = 248,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Adapting an existing procedure,<sup>282</sup> A mixture of 2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-imidazole (**IX.30**) (500 mg, 2.1 mmol, 1.0 equiv) and tetrabutylammonium iodide (57 mg, 0.15 mmol, 0.07 equiv) in 50% aq. NaOH (11 mL) and toluene (8mL). Methyl iodide (144  $\mu\text{L}$ , 2.3 mmol, 1.1 equiv) was then added dropwise before vigorously stirring the biphasic mixture for 45 min. The toluene layer was then separated from the aqueous one and washed with water before drying over anhydrous sodium sulfate and concentration to afford 490 mg of the desired imidazole **IX.27** (94% yield) as a pale yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.10 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, *H8*), 6.96 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, *H9*), 6.82 (s, 2H, *H5*), 3.89 (s, 6H, *H3*), 3.89 (s, 3H, *H1*), 3.76 (s, 3H, *H10*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 153.3 (*C4*), 147.9 (*C7*), 138.7 (*C2*), 128.4 (*C8*), 126.2 (*C6*), 122.4 (*C9*), 106.2 (*C5*), 61.1 (*C10*), 56.4 (*C3*), 34.6 (*C1*).

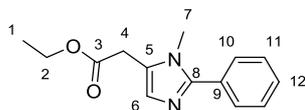
**m.p.** 100-101 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2938, 1586, 1481, 1414, 1238, 1123, 1003

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ : 248.1161

Found 248.1162

<sup>282</sup> Debdab, M.; Mongin, F.; Bazureau, J. *Synthesis* **2006**, 2006, 4046–4052.

**Ethyl 2-(1-methyl-2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)acetate****IX.28**

$$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$$

$$M = 244,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

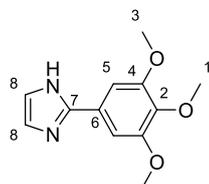
Adapting an existing procedure,<sup>283</sup> A mixture of 1-methyl-2-phenyl-1H-imidazole (79 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and xanthate **IX.10** (208 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) was heated to 100 °C before the careful addition of DLP (40 mg, 0.1 mmol, 20 mol%) every minute until a total amount of 3 equivalents is added. Xanthate **IX.10** (208 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) was added to the mixture and DLP (40 mg, 0.1 mmol, 20 mol%) was introduced every minutes to reach a total of 6 equivalents added. The obtained residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EA 1:9) to give an oily mixture of starting imidazole **IX.26** and compound **IX.28** (32 mg) in a 1:5 ratio, setting the yield of the desired product **X.28** to 23% (24% brsm).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  7.61 – 7.40 (m, 5H, *H<sub>ar</sub>*), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, *H2*), 3.68 (s, 2H, *H4*), 3.63 (s, 3H, *H7*), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 169.8 (*C3*), 148.6 (*C8*), 130.5 (*C9*), 129.0, 129.0, 128.7 (*C<sub>ar</sub>*), 127.7 (*C6*), 126.0 (*C5*), 61.5 (*C2*), 32.2 (*C4*), 31.0 (*C7*), 14.3 (*C1*).

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 244.1212 Found 244.1203

<sup>283</sup> Flórez-López, E.; Gomez-Pérez, L. B.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6000–6002.

**2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1H-imidazole****IX.30**

$$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$$

$$M = 234,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Adapting an existing procedure,<sup>284</sup> A mixture of 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (1.96 g, 10 mmol, 1.0 equiv) and ethylene diamine (630 mg, 10.5 mmol, 1.05 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) was stirred 30 min at 0 °C before the addition of NBS (1.87 g, 10.5 mmol, 1.05 equiv). The resulting solution was stirred at room temperature for 18 h before dilution in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and wash with 10% aq.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated down. DMSO (100mL) was added to the crude intermediate along with  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.52 g, 11 mmol, 1.1 equiv) and (diacetoxyiodo)benzene (3.54 g, 11 mmol, 1.1 equiv). The resulting mixture was stirred 8 h before dilution with water and extraction with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated down to give the crude desired imidazole. Trituration in EtOAc afforded 527 mg (22% yield) of pure imidazole **IX.30** as a brown solid.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.17 (s, 2H, *H8*), 7.13 (s, 2H, *H5*), 3.83 (s, 3H, *H1*), 3.69 (s, 6H, *H3*).

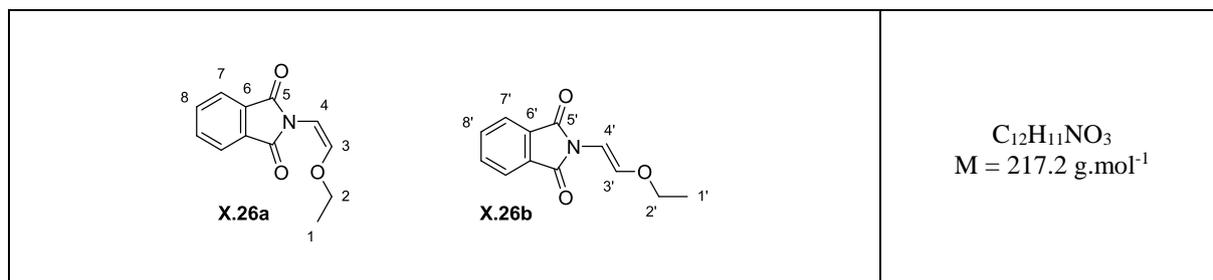
**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 153.7 (*C4*), 147.1 (*C7*), 138.6 (*C2*), 126.0 (*C6*), 102.6 (*C5*), 61.1 (*C1*), 56.1 (*C3*). *C8* was not observed

**m.p.** 216-217 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2933, 1590, 1507, 1466, 1244, 1124, 1001

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ : 234.1004 Found 234.1002

<sup>284</sup> (a) Fujioka, H.; Murai, K.; Ohba, Y.; Hiramatsu, A.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2197–2199. (b) Ishihara, M.; Togo, H. *Synlett* **2006**, No. 2, 227–230.

**(Z)-2-(2-Ethoxyvinyl)isoindoline-1,3-dione****X.26a****(E)-2-(2-Ethoxyvinyl)isoindoline-1,3-dione****X.26b**

According to the previously described conditions<sup>285</sup>, to a mixture of 2-(2,2-diethoxyethyl)isoindoline-1,3-dione (**X.25**) ( 8.3 g, 32 mmol, 1 equiv) and *N,N*-diisopropylethylamine (9.4 mL, 54 mmol, 1.7 equiv) in dry  $CH_2Cl_2$  (80 mL) was added dropwise at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  TMSOTf (8.6 mL; 47 mmol, 1.5 equiv). The yellow solution was stirred two more hours at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  before letting the mixture reach room temperature overnight. The crude material was then washed with sat. aq.  $NaHCO_3$  followed by 10% aq. citric acid before drying the organic layer on anhydrous  $Na_2SO_4$  and removing of the volatiles. The orange oil was filtered through a pad of  $SiO_2$  using PE/EtOAc 7:3 as eluent to afford 6.6 g of a yellow solid, mixture of compound **X.26a** (*Z* isomer) and **X.26b** (*E* isomer), in 96% yield (ratio *Z/E* 2:1).

**(Z)-2-(2-Ethoxyvinyl)isoindoline-1,3-dione (X.26a)**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.90–7.68 (AA'BB' system, 4H,  $\delta_A=7.87$  (*H7*),  $\delta_B=7.72$  (*H8*),  $J_{BB'}=7.5$ ,  $J_{AB}=7.6$ ,  $J_{AB'}=0.9$ ,  $J_{AA'}=0.8$  Hz), 6.33 (d,  $J=4.6$  Hz, 1H, *H3*), 5.33 (d,  $J=4.6$ , 1H, *H4*), 3.96 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, *H2*), 1.28 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, *H1*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 166.9 (*C5*), 146.4 (*C3*), 134.1 (*C8*), 132.5 (*C6*), 123.5 (*C7*), 95.8 (*C4*), 69.5 (*C2*), 15.4 (*C1*).

**m.p.** 79–80  $^\circ\text{C}$

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2923, 2849, 1711, 1394, 1103, 714

**HRMS** ( $EI^+$ ) Calcd for  $C_{12}H_{11}NO_3$ : 217.0739

Found 217.0737

<sup>285</sup>(a) Gassman, P. G.; Burns, S. J.; Pfister, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1449–1457. (b) Howes, P. D.; Smith, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6595–6598.

**(E)-2-(2-Ethoxyvinyl)isoindoline-1,3-dione (X.26b)**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.87–7.68 (AA'BB' system, 4H,  $\delta_A=7.83$  (*H7'*),  $\delta_B=7.71$  (*H8'*),  $J_{BB'}=7.5$ ,  $J_{AB}=7.6$ ,  $J_{AB'}=0.9$ ,  $J_{AA'}=0.8$  Hz), 7.50 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H, *H3'*), 6.21 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H, *H4'*), 3.89 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H, *H2'*), 1.35 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H, *H1'*).

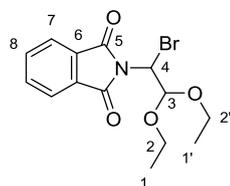
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 166.7 (*C5'*), 145.7 (*C3'*), 134.2 (*C7'*), 132.0 (*C6'*), 123.4 (*C8'*), 100.2 (*C4'*), 66.1 (*C2'*), 14.9 (*C1'*).

**m.p.** 114-115 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2923, 2853, 1713, 1394, 1209

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: 217.0739

Found 217.0746

**2-(1-Bromo-2,2-diethoxyethyl)isoindoline-1,3-dione****X.27**

$$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$$

$$M = 342,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Adapting an existing procedure<sup>286</sup>, to a solution of the previously obtained 2-(2-ethoxyvinyl)isoindoline-1,3-dione (**X.26**) ( 6.6 g, 30 mmol, 1 equiv) in EtOH (120 mL) at 0 °C was added portionwise NBS (5.4 g, 30 mmol, 1 equiv). The mixture was stirred 45 min while letting the mixture reach room temperature. The crude material was then diluted with EtOAc and washed with 10% aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> followed by sat. aq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> before drying the organic layer on anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and removing of the volatiles. 9.9 g of a brown solid was obtained, compound **X.27** in 97% yield.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.94 – 7.76 (AA'BB' system, 4H,  $\delta_A=7.91$  (H7),  $\delta_B=7.78$  (H8),  $J_{BB'}=7.5$ ,  $J_{AB}=7.4$ ,  $J_{AB'}=0.9$ ,  $J_{AA'}=0.7$  Hz), 6.13 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H4), 5.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H3), 3.82 (qd,  $J = 7.1$ , 5.1 Hz, 2H, H2), 3.58 (qd,  $J = 7.0$ , 4.4 Hz, 2H, H2'), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H1), 1.03 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, H1').

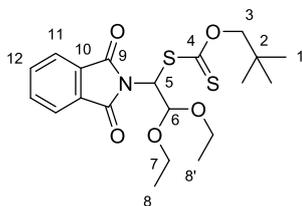
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 166.1 (C5), 134.8 (C8), 131.8 (C6), 124.1 (C7), 100.9 (C3), 64.7 (C2), 62.3 (C2'), 53.0 (C4), 15.3 (C1).

**m.p.** 66-68 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2978, 2928, 1785, 1729, 1373, 1101, 1061

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>3</sub> (M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O): 295.9922 Found 295.9923

<sup>286</sup> US20020147203

**S-(1-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-2,2-diethoxyethyl) O-neopentyl carbonodithioate****X.28**

$$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}_2$$

$$M = 425,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

To a mixture of the previously obtained 2-(1-bromo-2,2-diethoxyethyl)isindoline-1,3-dione (**X.27**) (4.9 g, 14 mmol, 1 equiv) in DMF (6 mL) was added portionwise potassium *O*-neopentyl xanthate (4 g, 22 mmol, 1.5 equiv). The brown solution was stirred 8 hours at 70 °C before diluting it with 10% aq. LiCl. The mixture was extracted with EtOAc, organics were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated down. The orange oil was crystallized in hot EtOH to afford xanthate **X.28** (4 g, 68%) as white crystals.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.90 – 7.71 (AA'BB' system, 4H,  $\delta_A=7.87$  (*H11*),  $\delta_B=7.74$  (*H12*),  $J_{BB'}=7.6$ ,  $J_{AB}=7.4$ ,  $J_{AB'}=1.0$ ,  $J_{AA'}=0.5$  Hz), 6.50 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, *H5*), 5.15 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, *H6*), 4.35 – 4.23 (AB system, 2H,  $\delta_A=4.32$ ,  $\delta_B=4.26$ ,  $J_{AB}=10.4$  Hz, *H3*), 3.83 – 3.48 (m, 4H, *H7*), 1.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, *H8*), 1.08 (s, 9H, *H1*), 1.02 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, *H8'*).

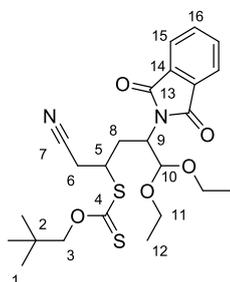
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 210.6 (*C4*), 166.9 (*C9*), 134.5 (*C12*), 131.8 (*C10*), 123.8 (*C11*), 100.2 (*C6*), 84.1 (*C3*), 64.5, 61.8 (*C7*), 58.0 (*C5*), 32.0 (*C2*), 26.7 (*C1*), 15.4 (*C8*).

**m.p.** 74-75 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2973, 2938, 2899, 1780, 1723, 1382, 1237, 1062

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 425.1331

Found 425.1350

**S-(1-Cyano-4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-5,5-diethoxypentan-2-yl) O-neopentyl carbonodithioate****X.29**

$$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$$

$$M = 492,7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

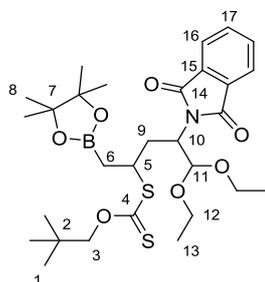
A mixture of allyl cyanide (32 mL, 0.5 mmol, 2 equiv) and xanthate **X.28** (106 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux for 15 min. DLP (5 mg, 13  $\mu\text{mol}$ , 5mol%) was added every hour until total consumption of xanthate **X.28** (total added: 30 mg, 30mol%). The reaction mixture was concentrated down and purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  7:3) to give compound **X.29** (93 mg, 76%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.90 – 7.80 (m, 4H, *H15*), 7.78 – 7.71 (m, 4H, *H16*), 5.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, *H10*, 1<sup>st</sup> dia), 5.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, *H10*, 2<sup>nd</sup> dia), 4.60 – 4.52 (m, 1H, *H9*, 2<sup>nd</sup> dia), 4.42 – 4.34 (m, 1H, *H9*, 1<sup>st</sup> dia), 4.25 – 4.14 (m, 2H, *H3*), 3.95 – 3.87 (m, 1H, *H5*), 3.86 – 3.41 (m, 4H, *H11*), 3.03 – 2.80 (m, 2H, *H6*), 2.79 – 2.68 (m, 0.5H, *H8*), 2.57 – 2.31 (m, 1.5H, *H8*), 1.31 – 1.23 (m, 6H, *H12*), 0.99 – 0.91 (m, 24H, *H12*+*H1*).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 212.6, 212.1 (*C4*), 168.4, 168.2 (*C13*), 134.3, 134.2 (*C15*), 131.6, 131.7 (*C14*), 123.6, 123.5 (*C16*), 116.9, 116.7 (*C7*), 100.4 (*C10*), 83.9 (*C3*), 63.4, 63.1, 61.7, 61.6 (*C11*), 50.7, 50.3 (*C9*), 44.3, 44.0 (*C5*), 32.1 (*C8*), 31.9, 31.8 (*C2*), 30.9 (*C8*), 26.5 (*C1*), 24.6, 22.9 (*C6*), 15.4, 15.3 (*C12*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2972, 2931, 2875, 1774, 1713, 1468, 1387, 1232, 1064

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OS}_2$ ): 329.1502 Found 329.1498

**S-(4-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-5,5-diethoxy-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pentan-2-yl) O-neopentyl carbonodithioate****X.32**

$$\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{BNO}_7\text{S}_2$$

$$M = 593,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

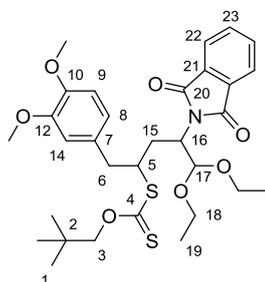
A mixture of allyl boronic acid pinacol ester (**X.30**) (188  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 2 equiv) and xanthate **X.28** (213 mg, 0.5 mmol, 1 equiv) in EtOAc (0.50 mL) was heated to reflux for 15 min. DLP (10 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 5mol%) was added every hour until total consumption of xanthate **X.28** (total added: 30 mg, 15mol%). The reaction mixture was concentrated down and purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 9:1) to give compound **X.32** (224 mg, 76%) as a colorless oil.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.86 – 7.78 (m, 4H, *H16*), 7.74 – 7.68 (m, 4H, *H17*), 5.17 – 5.10 (m, 2H, *H11*), 4.62 – 4.54 (m, 1H, *H10*, 1<sup>st</sup> dia), 4.48 – 4.40 (m, 1H, *H10*, 2<sup>nd</sup> dia), 4.25 – 4.08 (m, 4H, *H3*), 3.91 – 3.81 (m, 2H, *H5*), 3.79 – 3.40 (m, 8H, *H12*), 2.58 – 2.48 (m, 2H, *H9*, 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> dia), 2.34 – 2.27 (m, 1H, *H9*, 1<sup>st</sup> dia), 2.18 – 2.10 (m, 1H, *H9*, 2<sup>nd</sup> dia), 1.42 – 1.34 (m, 4H, *H6*), 1.28 – 1.11 (m, 30H, *H13+H8*), 0.98 – 0.89 (m, 24H, *H13+H1*).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 214.3, 214.1 (*C4*), 168.5, 168.3 (*C14*), 133.9, 133.8 (*C17*), 132.2, 132.1 (*C15*), 123.3, 123.2 (*C16*), 100.5, 100.1 (*C11*), 83.6, 83.5 (*C7*), 83.0, 82.9 (*C3*), 62.7, 62.0, 61.5, 61.2 (*C12*), 51.3, 50.8 (*C10*), 44.7, 44.5 (*C5*), 34.5, 33.3 (*C9*), 31.8 (*C2*), 26.7, 26.6 (*C8*), 24.9, 24.9, 24.7 (*C8*), 15.4, 15.4, 15.4, 15.3 (*C13*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2975, 2930, 1776, 1714, 1469, 1386, 1068

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BNO}_6$  ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OS}_2$ ): 430.2395 Found 430.2388

**S-(1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-5,5-diethoxypentan-2-yl) O-neopentyl carbonodithioate****X.33**

$$\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{S}_2$$

$$M = 603,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

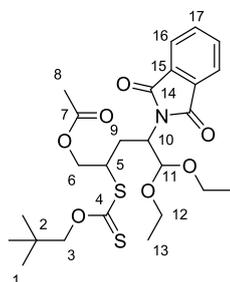
A mixture of allyl veratrole **X.31** (86  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol, 2 equiv) and xanthate **X.28** (106 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in EtOAc (0.25 mL) was heated to reflux for 15 min. DLP (5 mg, 13  $\mu\text{mol}$ , 5mol%) was added every hour until total consumption of xanthate **X.28** (total added: 25 mg, 25mol%). The reaction mixture was concentrated down and purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 8:2) to give compound **X.33** (83 mg, 55%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.88 – 7.69 (m, 8H,  $H_{22}+H_{23}$ ), 6.88 – 6.96 (m, 6H,  $H_{14}+H_8+H_9$ ), 5.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $H_{17}$ , 1<sup>st</sup> dia), 5.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $H_{17}$ , 2<sup>nd</sup> dia), 4.59 – 4.45 (m, 2H,  $H_{16}$ ), 4.25 – 4.16 (AB system, 2H,  $\delta_A=4.22$ ,  $\delta_B=4.18$ ,  $J_{AB}=10.5$  Hz,  $H_3$  2<sup>nd</sup> dia), 4.11 – 3.99 (AB system, 2H,  $\delta_A=4.08$ ,  $\delta_B=4.03$ ,  $J_{AB}=10.6$  Hz,  $H_3$  1<sup>st</sup> dia), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  1<sup>st</sup> dia), 3.88 – 3.84 (m, 3H,  $\text{OCH}_3$  1<sup>st</sup> dia,  $H_5$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  2<sup>nd</sup> dia), 3.75 – 3.35 (m, 8H,  $H_{18}$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  2<sup>nd</sup> dia), 3.15 – 2.88 (ABX system, 2H,  $H_6$  1<sup>st</sup> dia), 3.15 – 2.71 (ABX system, 2H,  $H_6$  2<sup>nd</sup> dia), 2.64 – 2.55 (m, 1H,  $H_{15}$  2<sup>nd</sup> dia), 2.53 – 2.43 (m, 1H,  $H_{15}$  1<sup>st</sup> dia), 2.26 – 2.17 (m, 1H,  $H_{15}$  1<sup>st</sup> dia), 2.06 – 1.97 (m, 1H,  $H_{15}$  2<sup>nd</sup> dia), 1.22 – 1.17 (m, 12H,  $H_{19}$  1<sup>st</sup> dia, 2<sup>nd</sup> dia), 0.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $H_{19}$  1<sup>st</sup> dia), 0.95 (s, 9H,  $H_1$  2<sup>nd</sup> dia), 0.92 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $H_{19}$  2<sup>nd</sup> dia), 0.87 (s, 9H,  $H_1$  1<sup>st</sup> dia).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  214.6, 214.3 ( $C_4$ ), 168.6, 168.1 ( $C_{20}$ ), 148.9, 148.8, 147.9, 147.8 ( $C_{10}$ ,  $C_{12}$ ), 134.1, 133.9 ( $C_{23}$ ), 132.1, 131.9 ( $C_{21}$ ), 130.9, 130.7 ( $C_7$ ), 123.4, 123.2 ( $C_{22}$ ), 121.8, 121.7, 112.8, 112.1, 111.0, 111.0 ( $C_9$ ,  $C_8$ ,  $C_{14}$ ), 100.6, 100.2 ( $C_{17}$ ), 83.2, 83.1 ( $C_3$ ), 63.4, 62.3, 61.6, 61.3 ( $C_{18}$ ), 56.0, 56.0, 55.9, 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.6, 50.7 ( $C_{16}$ ), 50.1, 49.4 ( $C_4$ ), 41.3, 38.6 ( $C_6$ ), 33.3 ( $C_{15}$ ), 31.9, 31.8 ( $C_2$ ), 29.9 ( $C_{15}$ ), 26.7, 26.6 ( $C_1$ ), 15.4, 15.4, 15.4, 15.3 ( $C_{19}$ ).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2959, 2926, 1713, 1516, 1386, 1263, 1237, 1066

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_6$  ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{OS}_2$ ): 439.1995 Found 439.1983

**4-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-5,5-diethoxy-2-  
(((neopentyloxy)carbonothioyl)thio)pentyl acetate****X.35a**

$$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_7\text{S}_2$$

$$M = 525,7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

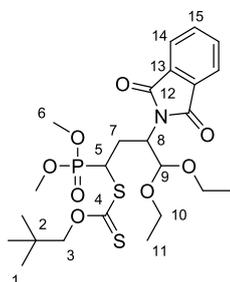
A mixture of allyl acetate (174  $\mu\text{L}$ , 1.6 mmol, 2 equiv) and xanthate **X.28** (344 mg, 0.8 mmol, 1 equiv) in EtOAc (0.1 mL) was heated to reflux for 15 min. DLP (10 mg, 24  $\mu\text{mol}$ , 3mol%) was added every hour until total consumption of xanthate **X.28** (total added: 50 mg, 15mol%). The reaction mixture was concentrated down and purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 8:2) to give compound **X.35a** (318 mg, 75%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.88 – 7.69 (m, 8H,  $H_{16}+H_{17}$ ), 5.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $H_{11}$  1<sup>st</sup> dia), 5.07 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $H_{11}$  2<sup>nd</sup> dia), 4.61 (ddd,  $J = 11.8, 8.2, 3.8$  Hz, 1H,  $H_{10}$  2<sup>nd</sup> dia), 4.48 – 4.40 (m, 3H,  $H_6+H_{10}$ ), 4.32 – 4.10 (m, 5H,  $H_6+H_3$ ), 3.99 – 3.89 (m, 2H,  $H_5$ ), 3.81 – 3.41 (m, 8H,  $H_{12}$ ), 2.73 (ddd,  $J = 15.1, 11.4, 3.8$  Hz, 1H,  $H_9$ ), 2.51 – 2.31 (m, 2H,  $H_9$ ), 2.14 (ddd,  $J = 15.0, 11.2, 3.8$  Hz, 1H,  $H_9$ ), 2.07 (s, 3H,  $H_8$  1<sup>st</sup> dia), 2.03 (s, 3H,  $H_8$  2<sup>nd</sup> dia), 1.28 – 1.22 (m, 6H,  $H_{13}$ ), 0.99 – 0.94 (m, 6H,  $H_{13}$ ), 0.93 (s, 9H,  $H_1$  2<sup>nd</sup> dia), 0.91 (s, 9H,  $H_1$  1<sup>st</sup> dia).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 213.2, 213.0 ( $C_4$ ), 170.7, 170.7 ( $C_7$ ), 168.5, 168.3 ( $C_{14}$ ), 134.2, 134.1 ( $C_{17}$ ), 132.0, 131.9 ( $C_{15}$ ), 123.5, 123.4 ( $C_{16}$ ), 100.4 ( $C_{11}$ ), 83.7, 83.6 ( $C_3$ ), 66.2, 64.9 ( $C_6$ ), 63.1, 62.6, 61.4, 61.3 ( $C_{12}$ ), 51.1, 50.3 ( $C_{10}$ ), 46.9, 46.6 ( $C_5$ ), 31.9, 31.8 ( $C_2$ ), 30.3, 28.6 ( $C_9$ ), 26.6 ( $C_1$ ), 20.9 ( $C_8$ ), 15.4, 15.3 ( $C_{13}$ ).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2917, 2928, 1747, 1714, 1386, 1230, 1065

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_7\text{S}_2$ : 525.1855 Found 525.1853

**S-(1-(Dimethoxyphosphoryl)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4,4-diethoxybutyl) O-neopentyl carbonodithioate****X.35b**

$$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_8\text{PS}_2$$

$$M = 561,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

A mixture of dimethyl vinylphosphonate (**X.34b**) (136  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 2 equiv) and xanthate **X.28** (213 mg, 0.5 mmol, 1 equiv) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux for 15 min. DLP (10 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 5mol%) was added and the solution was stirred at reflux for 1 h. The reaction mixture was concentrated down and purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 1:1) to give compound **X.35b** (138 mg, 49%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.84 – 7.76 (m, 4H, *H14*), 7.73 – 7.67 (m, 4H, *H15*), 5.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, *H9*, *1^{st}* dia), 5.00 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, *H9*, *2^{nd}* dia), 4.71 – 4.58 (m, 2H, *H8*), 4.31 – 4.01 (m, 6H, *H5+H3*), 3.81 – 3.74 (m, 12H, *H6*), 3.74 – 3.37 (m, 8H, *H10*), 3.18 – 3.03 (m, 1H, *H7*, *2^{nd}* dia), 2.78 – 2.62 (m, 1H, *H7*, *1^{st}* dia), 2.61 – 2.46 (m, 1H, *H7*, *1^{st}* dia), 2.32 – 2.21 (m, 1H, *H7*, *2^{nd}* dia), 1.27 – 1.20 (m, 6H, *H11*), 0.98 – 0.91 (m, 24H, *H11+H1*).

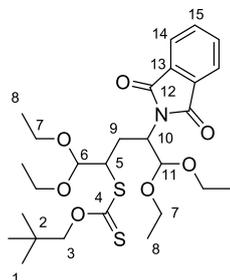
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 212.5 – 211.8 (m, *C4*), 168.3, 168.1 (*C12*), 133.9 (*C14*), 131.9, 131.8 (*C13*), 123.2 (*C15*), 100.3, 100.2 (*C9*), 84.3, 84.2 (*C3*), 62.7, 62.6, 61.3 (*C10*), 54.0 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.9$  Hz, *C6*), 53.7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.9$  Hz, *C6*), 53.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.9$  Hz, *C6*), 51.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.5$  Hz, *C8*), 49.7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 13.3$  Hz, *C8*), 42.6 (d,  $J_{\text{C-P}} = 148.5$  Hz, *C5*), 42.30 (d,  $J_{\text{C-P}} = 151.2$  Hz, *C5*), 31.8, 31.7 (*C2*), 29.5, 26.5 (*C7*), 26.4, 26.3 (*C1*), 15.2, 15.14 (*C11*).

**$^{31}\text{P}$  NMR** (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 26.3, 26.1.

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2973, 2959, 2900, 2243, 1777, 1716, 1387, 1235, 1068, 1050

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_8\text{PS}_2$ : 561.1620

Found 561.1633

**S-(4-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-1,1,5,5-tetraethoxypentan-2-yl) O-neopentyl carbonodithioate****X.35c**

$$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{S}_2$$

$$M = 555,7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

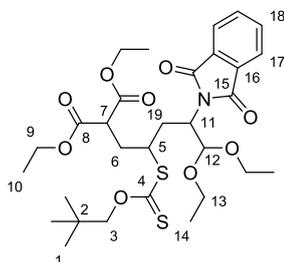
A mixture of 3,3-diethoxyprop-1-ene (**X.34c**) (76  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol, 2 equiv) and xanthate **X.28** (106 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in EtOAc (0.25 mL) was heated to reflux for 15 min. DLP (5 mg, 13  $\mu\text{mol}$ , 5mol%) was added every hour until total consumption of xanthate **X.28** (total added: 10 mg, 10mol%). The reaction mixture was concentrated down and purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 85:15) to give compound **X.35c** (116 mg, 83%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.87 – 7.67 (m, 8H, *H14+H15*), 5.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, *H11*, 1<sup>st</sup> dia), 5.06 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, *H11*, 2<sup>nd</sup> dia), 4.72 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, *H6*, 1<sup>st</sup> dia), 4.64 – 4.57 (m, 1H, *H10*, 2<sup>nd</sup> dia), 4.48 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H, *H6*, 2<sup>nd</sup> dia), 4.49 – 4.43 (m, 1H, *H10*, 1<sup>st</sup> dia), 4.24 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, *H3*, 1<sup>st</sup> dia), 4.08 (d,  $J = 10.4$  Hz, 2H, *H3*, 1<sup>st</sup> dia) 4.11 – 4.03 (AB system, 2H,  $\delta_A=4.09$ ,  $\delta_B=4.06$ ,  $J_{AB}=10.5$  Hz, *H3* 2<sup>nd</sup> dia), 4.01 – 3.91 (m, 2H, *H5*), 3.86 – 3.41 (m, 16H, *H7*), 2.95 – 2.85 (m, 1H, *H9*, 2<sup>nd</sup> dia), 2.58 – 2.50 (m, 1H, *H9*, 1<sup>st</sup> dia), 2.46 – 2.36 (m, 1H, *H9*, 1<sup>st</sup> dia), 2.19 – 2.10 (m, 1H, *H9*, 2<sup>nd</sup> dia), 1.29 – 0.93 (m, 24H, *H9*), 0.95 (s, 9H, *H1*, 2<sup>nd</sup> dia), 0.90 (s, 9H, *H1*, 1<sup>st</sup> dia).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 215.4, 215.4 (*C4*), 168.6, 168.3 (*C12*), 134.0, 133.9 (*C15*), 132.2, 132.2 (*C13*), 123.3, 123.2 (*C14*), 104.1, 102.7 (*C6*), 100.9, 100.8 (*C11*), 83.5, 83.4 (*C3*), 64.5, 64.5, 64.4, 63.9, 63.2, 62.7, 61.8, 61.1 (*C7*), 52.1, 51.8, 51.2, 50.4 (*C6*, *C10*), 31.9, 31.8 (*C2*), 29.4 ( $1/2^*\text{C9}$ ), 26.6 (*C1*), 25.8 ( $1/2^*\text{C9}$ ), 15.4, 15.4, 15.4, 15.3, 15.3, 15.2, 15.2 (*C8*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2975, 2930, 2876, 1776, 1714, 1386, 1226, 1119, 1066

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_6\text{S}_2$  ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ): 510.1984 Found 510.1983

**Diethyl 2-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-5,5-diethoxy-2-  
(((neopentyloxy)carbonothioyl)thio)pentyl)malonate****X.35d**

$$\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{NO}_9\text{S}_2$$

$$M = 625,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

A mixture of diethyl 2-allylmalonate (**X.34d**) (99  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol, 2 equiv) and xanthate **X.28** (106 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux for 15 min. DLP (5 mg, 13  $\mu\text{mol}$ , 5mol%) was added every hour until total consumption of xanthate **X.28** (total added: 15 mg, 15mol%). The reaction mixture was concentrated down and purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 7:3) to give compound **X.35d** (130 mg, 83%) as a light yellow oil.

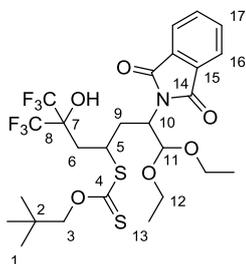
**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.84 – 7.63 (m, 8H,  $H17+H18$ ), 5.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $H12$ , 1<sup>st</sup> dia), 5.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $H12$ , 2<sup>nd</sup> dia), 4.62 – 4.54 (m, 1H,  $H11$ , 2<sup>nd</sup> dia), 4.46 – 4.38 (m, 1H,  $H11$ , 1<sup>st</sup> dia), 4.20 – 4.05 (m, 12H,  $H9+H3$ ), 3.81 – 3.38 (m, 12H,  $H13+H5+H7$ ), 2.81 – 2.09 (m, 8H,  $H6+H19$ ), 1.27 – 0.91 (m, 24H,  $H10+H14$ ), 0.93 (s, 9H,  $H1$ , 2<sup>nd</sup> dia), 0.89 (s, 9H,  $H1$ , 1<sup>st</sup> dia).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 214.0, 213.4 ( $C4$ ), 169.1, 168.7, 168.7, 168.3, 168.3 ( $C15$ ,  $C8$ ), 134.0, 133.9 ( $C18$ ), 132.1, 132.0 ( $C16$ ), 123.3, 123.2 ( $C17$ ), 100.5, 100.3 ( $C12$ ), 83.6, 83.4 ( $C3$ ), 63.2, 62.8, 61.7, 61.3, 61.0 ( $C13$ ,  $C9$ ), 50.8, 50.3 ( $C11$ ), 49.8, 49.7 ( $C7$ ), 47.2, 47.1 ( $C5$ ), 34.6 ( $C6$ ), 31.8, ( $C19$ ,  $C2$ ), 26.6 ( $C1$ ), 15.4, 15.3, 14.2, 14.1, 14.0 ( $C14$ ,  $C10$ ).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2975, 2907, 1776, 1749, 1732, 1714, 1387, 1227, 1066

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{NO}_9\text{S}_2$ : 625.2379

Found 625.2361

**S-(6-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-7,7-diethoxy-1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)heptan-4-yl) O-neopentyl carbonodithioate****X.35e**

$$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_6\text{NO}_6\text{S}_2$$

$$M = 633,7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

A mixture of diethyl 1,1,1-trifluoro-2-(trifluoromethyl)pent-4-en-2-ol (**X.34e**) (104 mg, 0.5 mmol, 2 equiv) and xanthate **X.28** (106 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux for 15 min. DLP (5 mg, 13  $\mu\text{mol}$ , 5mol%) was added every hour until total consumption of xanthate **X.28** (total added: 10 mg, 10mol%). The reaction mixture was concentrated down and purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 85:15) to give compound **X.35e** (148 mg, 93%) as a light yellow oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.87 – 7.68 (m, 8H, *H17+H16*), 5.14 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, *H11*, 1<sup>st</sup> dia), 5.09 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, *H11*, 2<sup>nd</sup> dia), 4.94 (s, OH, 1<sup>st</sup> dia), 4.84 (s, OH, 2<sup>nd</sup> dia), 4.61 – 4.51 (m, 1H, *H10*, 2<sup>nd</sup> dia), 4.37 – 4.30 (m, 1H, *H10*, 1<sup>st</sup> dia), 4.21 (s, 2H, *H3*, 2<sup>nd</sup> dia), 4.17 – 4.08 (AB system, 2H,  $\delta_A=4.15$ ,  $\delta_B=4.11$ ,  $J_{AB}=10.4$  Hz, *H3* 1<sup>st</sup> dia), 4.00 – 3.88 (m, 2H, *H5*), 3.83 – 3.39 (m, 12H, *H12*), 2.90 – 2.26 (m, 8H, *H6+H9*), 1.26 – 1.21 (m, 6H, *H13*), 0.97 – 0.91 (m, 6H, *H13*), 0.95 (s, 9H, *H1*, 2<sup>nd</sup> dia), 0.89 (s, 9H, *H1*, 1<sup>st</sup> dia).

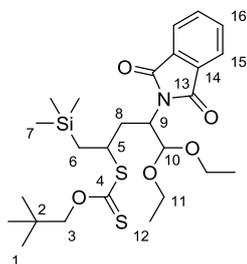
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 213.7, 212.7 (*C4*), 168.8, 168.4 (*C14*), 134.3, 134.2 (*C17*), 131.8, 131.7 (*C15*), 123.6, 123.5 (*C16*), 122.6 (q,  $J_{C-F}=287.1$  Hz, *C8*), 100.4, 100.3 (*C11*), 83.9, 83.7 (*C3*), 76.43 – 75.28 (m, *C7*), 63.5, 63.1, 61.7, 61.7 (*C12*), 51.6, 50.6 (*C10*), 43.2, 42.4 (*C5*), 36.2, 35.5 (*C6*), 33.8, 32.9 (*C9*), 31.9, 31.8 (*C2*), 26.6, 26.5 (*C1*), 15.4, 15.3, 15.2 (*C13*).

**$^{19}\text{F}$  NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -76.52 (m), -77.16 (m).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3355, 2974, 1776, 1713, 1389, 1216, 1066

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{NO}_5$  (M- $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OS}_2$ ) : 470.1402

Found 470.1406

**S-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-5,5-diethoxy-1-(trimethylsilyl)pentan-2-yl)  
O-neopentyl carbonodithioate****X.35f**

$$\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Si}$$

$$M = 539,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

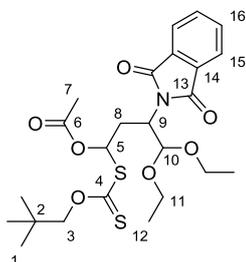
A mixture of allyl trimethylsilane (**X.34f**) (57 mg, 0.5 mmol, 2 equiv) and xanthate **X.28** (106 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux for 15 min. DLP (5 mg, 13  $\mu\text{mol}$ , 5mol%) was added and the reflux was kept for 1 h. The reaction mixture was concentrated down and purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 94:06) to give compound **X.35f** (115 mg, 91%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.87 – 7.67 (m, 8H,  $H_{16}+H_{15}$ ), 5.19 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H,  $H_{10}$ , 1<sup>st</sup> dia), 5.06 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H,  $H_{10}$ , 2<sup>nd</sup> dia), 4.59 (ddd,  $J=11.7, 8.3, 3.6$  Hz, 1H,  $H_9$ , 2<sup>nd</sup> dia), 4.41 (ddd,  $J=11.2, 8.4, 2.7$  Hz, 1H,  $H_9$ , 1<sup>st</sup> dia), 4.24 – 4.06 (m, 4H,  $H_3$ ), 3.87 (tdd,  $J=9.5, 5.7, 3.6$  Hz, 1H,  $H_5$ , 2<sup>nd</sup> dia), 3.81 – 3.40 (m, 9H,  $H_{11}+H_5$  1<sup>st</sup> dia), 2.72 (ddd,  $J=15.0, 11.4, 3.6$  Hz, 1H,  $H_8$ , 2<sup>nd</sup> dia), 2.55 (ddd,  $J=14.1, 11.2, 4.4$  Hz, 1H,  $H_8$ , 1<sup>st</sup> dia), 2.17 – 2.06 (m, 2H,  $H_8$ ), 1.34 – 1.12 (m, 10H,  $H_{12}+H_6$ ), 0.99 – 0.94 (m, 6H,  $H_{12}$ ), 0.92 (s, 9H,  $H_1$ , 2<sup>nd</sup> dia), 0.90 (s, 9H,  $H_1$ , 1<sup>st</sup> dia), 0.03 (s, 9H,  $H_7$ , 2<sup>nd</sup> dia), 0.03 (s, 9H,  $H_7$ , 1<sup>st</sup> dia).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 214.7, 214.6 ( $C_4$ ), 168.6, 168.4 ( $C_{13}$ ), 134.1, 134.0 ( $C_{16}$ ), 132.1 ( $C_{14}$ ), 123.3 ( $C_{15}$ ), 100.5, 100.4 ( $C_{10}$ ), 82.9 ( $C_3$ ), 63.4, 62.6, 61.3, 61.2 ( $C_{11}$ ), 51.4, 50.3 ( $C_9$ ), 46.4, 45.9 ( $C_5$ ), 37.6, 33.5 ( $C_8$ ), 31.9, 31.8 ( $C_2$ ), 26.7, 26.6 ( $C_1$ ), 24.6, 20.9 ( $C_6$ ), 15.4 ( $C_{12}$ ), -0.5, -0.6 ( $C_7$ ).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2957, 1714, 1386, 1223, 1066, 841, 722

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{Si}$  ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{SO}_2$ ): 376.1939 Found 376.1939

**3-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-4,4-diethoxy-1-  
(((neopentyloxy)carbonothioyl)thio)butyl acetate****X.35g**

$$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{S}_2$$

$$M = 511,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

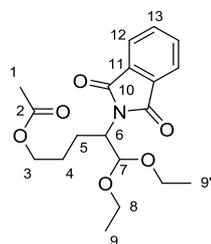
A mixture of vinyl acetate (**X.34g**) (172 mg, 2 mmol, 2 equiv) and xanthate **X.28** (426 mg, 1 mmol, 1 equiv) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux for 15 min. DLP (23 mg, 0.05 mmol, 5mol%) was added and the reflux was kept for 1 h. The reaction mixture was concentrated down and purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 9:1) to give compound **X.35g** (451 mg, 88%) as a light yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.88 – 7.70 (m, 8H, *H15+H16*), 6.53 (dd,  $J=7.5, 5.9$  Hz, 1H, *H5, 1<sup>st</sup> dia*), 6.49 (dd,  $J=10.2, 3.8$  Hz, 1H, *H5, 2<sup>nd</sup> dia*), 5.16 – 5.11 (m, 2H, *H10*), 4.53 – 4.43 (m, 2H, *H9*), 4.27 – 4.14 (m, 4H, *H3*), 3.82 – 3.42 (m, 8H, *H11*), 2.90 – 2.76 (m, 2H, *C8*), 2.64 – 2.55 (m, 2H, *C8*), 2.02 (s, 3H, *H7 2<sup>nd</sup> dia*), 1.93 (s, 3H, *H7 1<sup>st</sup> dia*), 1.29 – 1.22 (m, 6H, *H12*), 0.99 – 0.95 (m, 6H, *H12*), 0.94 (s, 9H, *H1, 1<sup>st</sup> dia*), 0.88 (s, 9H, *H1, 2<sup>nd</sup> dia*).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 210.3, 209.9 (*C4*), 169.2 (*C6*), 168.3 (*C13*), 134.2 (*C16*), 132.0, 131.9 (*C14*), 123.5 (*C15*), 100.2, 100.10 (*C10*), 83.7, 83.6 (*C3*), 79.3 (*C5*), 63.2, 62.9, 61.6, 61.5 (*C11*), 49.9, 49.7 (*C9*), 33.6, 33.3 (*C8*), 31.9, 31.8 (*C2*), 26.6 (*C1*), 20.9 (*C7*), 15.4, 15.3 (*C12*).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2962, 1758, 1714, 1386, 1276, 1214, 1063

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub> (M-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>): 348.1442 Found 348.1442

**4-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-5,5-diethoxypentyl acetate****X.36**

$$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6$$

$$M = 363,4 \text{ g.mol}^{-1}$$

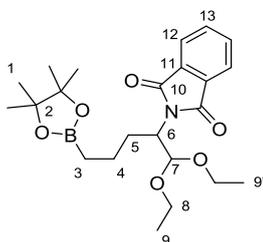
A mixture of xanthate adduct **X.35a** (169 mg, 0.32 mmol, 1 equiv), triethylamine (147  $\mu\text{L}$ , 1.06 mmol, 3.3 equiv) and hypophosphorous acid (50% aq. solution, 105  $\mu\text{L}$ , 0.96 mmol, 3 equiv) in dioxane (3 mL) was heated to reflux for 15 min under nitrogen. AIBN (5 mg, 32  $\mu\text{mol}$ , 10mol%) was added and the reflux was kept for 1 h. The reaction mixture was then concentrated down and purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 8:2) to give compound **X.36** (109 mg, 94%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.87 – 7.70 (AA'BB' system, 4H,  $\delta_A=7.84$  (H12),  $\delta_B=7.73$  (H13),  $J_{BB'}=7.5$ ,  $J_{AB}=7.5$ ,  $J_{AB'}=0.8$ ,  $J_{AA'}=0.6$  Hz), 5.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H7), 4.32 (ddd,  $J = 11.4, 8.5, 3.9$  Hz, 1H, H6), 4.05 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H3), 3.83 – 3.41 (m, 4H, H8), 2.22 – 2.09 (m, 1H, H5), 2.01 (s, 3H, H1), 1.97 – 1.87 (m, 1H, H5), 1.68 – 1.51 (m, 2H, H4), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H9), 0.96 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, H9').

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 171.2 (C2), 168.6 (C10), 134.1 (C13), 131.8 (C11), 123.4 (C12), 100.9 (C7), 64.0 (C3), 63.1, 61.3 (C8), 52.9 (C6), 25.7 (C4), 24.9 (C5), 21.1 (C1), 15.4 (C9).

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2975, 2932, 2897, 1775, 1738, 1712, 1388, 1240, 1057

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_5$  (M-C $_2\text{H}_5\text{O}$ ): 318.1341 Found 318.1343

**2-(1,1-Diethoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pentan-2-yl)isoindoline-1,3-dione****X.37**

$$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{BNO}_6$$

$$M = 431,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

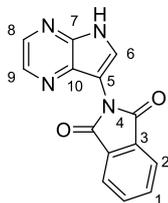
A mixture of allyl boronic acid pinacol ester **X.30** (188  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 2 equiv) and xanthate **X.28** (213 mg, 0.5 mmol, 1 equiv) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux for 15 min under nitrogen. DLP (20 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 10mol%) was added every hour until total consumption of xanthate **X.28** (total added: 40 mg, 20mol%). The reaction mixture was concentrated down and mixed with, triethylamine (230  $\mu\text{L}$ , 1.65 mmol, 3.3 equiv) and hypophosphorous acid (50% aq. solution, 164  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol, 3 equiv) in dioxane (5 mL) was heated to reflux for 15 min under nitrogen. AIBN (8 mg, 49  $\mu\text{mol}$ , 10mol%) was added and the reflux was kept for 1 h. The reaction mixture was then concentrated down and purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; PE/EtOAc 85:15) to give compound **X.37** (147 mg, 68%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.83 – 7.67 (AA'BB' system, 4H,  $\delta_A=7.81$  (H12),  $\delta_B=7.70$  (H13),  $J_{BB'}=7.7$ ,  $J_{AB}=7.5$ ,  $J_{AB'}=0.9$ ,  $J_{AA'}=0.8$  Hz), 5.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H7), 4.29 (ddd,  $J = 11.7$ , 8.5, 3.5 Hz, 1H, H6), 3.79 – 3.39 (m, 4H, H8), 2.16 – 2.04 (m, 1H, H5), 1.86 – 1.76 (m, 1H, H5), 1.42 – 1.30 (m, 2H, H4), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H, H9), 1.19 (s, 12H, H1), 0.94 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, H9'), 0.77 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H3).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 168.6 (C10), 133.9 (C13), 132.0 (C11), 123.2 (C12), 101.0 (C7), 83.0 (C2), 62.6, 61.3 (C8), 53.2 (C6), 30.6 (C5), 25.0, 24.9 (C1), 21.0 (C4), 15.5, 15.4 (C9). C3 not observed.

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2976, 2929, 1775, 1711, 1385, 1326

**HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{BNO}_6$ : 431.2479 Not Found

**2-(5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl)isoindoline-1,3-dione****X.42**

$C_{14}H_8N_4O_2$   
 $M = 356,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

A mixture of adduct (**X.44**) (37 mg, 0.1 mmol, 1 equiv) in trifluoroacetic acid (2 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The resulting solution was concentrated down and triturated in Et<sub>2</sub>O to give compound **X.42** (7 mg, 26%) as a beige powder.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 12.57 (s, 1H, NH), 8.42 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, *H*8 or *H*9), 8.37 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, *H*8 or *H*9), 8.14 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H, *H*6), 8.05 – 7.93 (AA'BB' system, 4H,  $\delta_A=8.02$  (*H*2),  $\delta_B=7.96$  (*H*1),  $J_{BB'}=7.3$ ,  $J_{AB}=7.3$ ,  $J_{AB'}=1.6$ ,  $J_{AA'}=0.7$  Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 167.3 (*C*4), 140.0 (*C*7 or *C*10), 138.9 (*C*9 or *C*8), 138.1 (*C*9 or *C*8), 135.0 (*C*2), 134.5 (*C*7 or *C*10), 131.5 (*C*1), 130.0 (*C*3), 123.6 (*C*6), 105.4 (*C*5).

**m.p.** 291-292 °C

**IR** (neat)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3150, 2924, 1722, 1376

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 264.0647

Found 264.0636

<b><u>2-(1-(3-aminopyrazin-2-yl)-2,2-diethoxyethyl)isoindoline-1,3-dione</u></b>	<b>X.44</b>
<b><u>12-(diethoxymethyl)isoindolo[1,2-b]pteridin-10(12H)-one</u></b>	<b>X.43</b>

	<p><b>X.44</b> C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> M = 356,4 g.mol<sup>-1</sup></p> <p><b>X.43</b> C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> M = 338,4 g.mol<sup>-1</sup></p>
--	---

A mixture of 2-aminopyrazine (**X.41**) (96 mg, 1.0 mmol, 2 equiv) and xanthate **X.28** (213 mg, 0.5 mmol, 1 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL) was heated to reflux for 15 min under nitrogen. DLP (40 mg, 0.1 mmol, 20mol%) was added every hour until total consumption of xanthate **X.28** (total added: 280 mg, 140mol%). The reaction mixture was concentrated down and purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; PE/EtOAc 6:4) to give compound **X.44** (37 mg, 28%) and side product **X.43** (28 mg, 17%) as pale yellow solids.

### **2-(1-(3-aminopyrazin-2-yl)-2,2-diethoxyethyl)isoindoline-1,3-dione (X.44)**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.94 – 7.91 (AB system, 2H,  $\delta_A=9.93$ ,  $\delta_B=9.92$ ,  $J_{AB}=2.7$  Hz,  $H7+H8$ ), 7.88 – 7.70 (AA'BB' system, 4H,  $\delta_A=7.85$  ( $H11$ ),  $\delta_B=7.73$  ( $H12$ ),  $J_{BB'}=7.6$ ,  $J_{AB}=7.4$ ,  $J_{AB'}=0.9$ ,  $J_{AA'}=0.7$  Hz), 6.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $H3$ ), 5.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $H4$ ), 5.18 (s, 2H,  $NH_2$ ), 3.91 – 3.59 (m, 4H,  $H2$ ), 1.11 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $H1$ ), 1.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $H1$ ).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 168.6 ( $C9$ ), 153.7 ( $C6$ ), 141.84 ( $C7$ ) 136.9 ( $C5$ ), 134.3 ( $C12$ ), 133.6 ( $C8$ ), 131.9 ( $C10$ ), 123.6 ( $C11$ ), 100.8 ( $C3$ ), 65.6, 62.9 ( $C2$ ), 53.7 ( $C4$ ), 15.6 ( $C1$ ).

**HRMS** (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 356.1485 Found 356.1471

### **12-(diethoxymethyl)isoindolo[1,2-b]pteridin-10(12H)-one (X.43)**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.47 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $H6'$ ), 8.39 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $H7'$ ), 8.17 – 8.14 (m, 1H,  $H11'$ ), 7.94 – 7.90 (m, 1H,  $H14'$ ), 7.80 – 7.70 (m, 2H,  $H12'+H13'$ ), 5.61 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $H4'$ ), 4.75 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $H3'$ ), 3.75 – 3.40 (m, 4H,  $H2'$ ), 1.10 – 1.02 (m, 6H,  $H1'$ ).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 166.6 ( $C16'$ ), 155.0 ( $C9'$ ), 151.3 ( $C8'$ ), 143.7 ( $C6'$ ), 141.5 ( $C7'$ ), 139.6 ( $C5'$ ), 134.1 ( $C7'$ ), 133.8 ( $C13'$ ), 133.2 ( $C12'$ ), 130.3 ( $C10'$ ), 123.9 ( $C14'$ ), 123.5 ( $C11'$ ), 103.3 ( $C3'$ ), 64.6, 64.6 ( $C2'$ ), 56.0 ( $C4'$ ), 15.1, 14.9 ( $C1'$ ).

**HRMS** (EI<sup>+</sup>)

Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 338.1379

Found 338.1375



**Titre :** Fonctionnalisation Directe de Composés Hétéroaromatiques par la Chimie des Xanthates

**Mots clés :** Chimie Radicalaire – Hétéroaromatiques – Fonctionnalisation – Xanthates

**Résumé :** L'incorporation de groupements pharmacologiquement intéressants pendant la dernière étape de synthèse d'une cible thérapeutique potentielle permet une exploration rapide et efficace de son espace chimique. En particulier, les cycles hétéroaromatiques sont des structures clefs en chimie médicinale et en agrochimie, et un grand nombre d'études ont porté sur leur modification tardive. La chimie radicalaire des xanthates est apparue comme étant particulièrement adaptée à cette stratégie, grâce à sa grande tolérance de groupements fonctionnels.

La fonctionnalisation d'hétéroaryles par l'intermédiaire des xanthates a permis l'introduction de groupements tertiaires et secondaires sur des motifs hétéroaromatiques simples, ainsi que sur des composés plus complexes tels que des principes actifs de médicaments et produits phytosanitaires commerciaux.

**Title :** Direct Functionalization of Heteroaromatic Compounds Using Xanthate Chemistry

**Keywords :** Radical Chemistry – Heteroaromatics – Functionalization – Xanthates

**Abstract :** The late introduction of pharmacologically relevant groups before evaluating the biological properties of potent targets enables a faster and efficient exploration of their chemical space. This has been particularly studied and applied on heteroaromatic rings which are key scaffolds in medicinal and agrochemical research. In this context, the radical chemistry of xanthates has emerged as an useful tool, thanks to its high functional group compatibility.

The xanthate-mediated addition of tertiary and secondary alkyl radicals to heteroarenes enables the easy functionalization of heteroaromatic rings as well as more decorated structures, such as marketed drugs or agrochemicals.