HAL
open science

Nouvelles réactions radicalaires. Application à la synthèse d'hétérocycles azotés.

Myriem El Qacemi

To cite this version:

Myriem El Qacemi. Nouvelles réactions radicalaires. Application à la synthèse d'hétérocycles azotés.. Chimie organique. Ecole Polytechnique X, 2005. Français. NNT : . pastel-00002117

HAL Id: pastel-00002117

https://pastel.hal.science/pastel-00002117

Submitted on 29 Jul 2010

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.

CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

ÉCOLE POLYTECHNIQUE

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ECOLE POLYTECHNIQUE

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

Par

MYRIEM EL QACEMI

Nouvelles réactions radicalaires. Application à la synthèse d'hétérocycles azotés

Soutenue le 04 / 11 / 2005 devant la commission d'examen

TROELS SKRYDSTRUP	Président
JEAN-YVES MEROUR	Rapporteur
AXEL COUTURE	Rapporteur
JOHN WESTON	Examinateur
ERIC BACQUE	Examinateur
SAMIR ZARD	Examinateur

A mes parents,

A Mehdi et Sophia,

Au Professeur Samir Z. Zard,

.Merci...

Tout d'abord aux membres du jury. Je voudrais exprimer toute ma gratitude au Professeur Troels Skrydstrup pour avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse. Merci à Jean-Yves Mérour et Axel Couture d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce mémoire. Merci à John Weston pour sa sympathie et pour avoir consacré du temps à la lecture et à l'examen de ce manuscrit.

La société Sanofi-Aventis a apporté un généreux soutien financier à mes trois années de thèse. Je tiens donc à remercier l'entreprise, et tout particulièrement son représentant, le docteur Eric Bacqué, qui a suivi avec intérêt la progression de mes travaux. Merci pour sa collaboration et ses questions si pertinentes.

Cette thèse a été réalisée sous la direction du Professeur Samir Z. Zard. Merci Sam. Merci de m'avoir accordé tant de temps, de m'avoir sans cesse enthousiasmé et d'avoir partagé ta science avec moi. C'est un sentiment incroyable de rentrer dans ton bureau avec un problème et de savoir qu'on va pouvoir en discuter et ressortir avec plusieurs solutions. Merci de m'avoir accordé ta confiance et de m'avoir laissé faire quelques expériences, même les plus improbables. J'ai quelques fois été têtue et cela ne m'a pas toujours agréablement desservi. Tu m'as laissé me rendre compte de mes erreurs et apprendre par la même occasion, grâce à l'indépendance que tu m'as accordée. Je ne te remercierais jamais assez de m'avoir accueilli au sein de ton équipe et je ne saurais exprimer la grande admiration et l'immense respect que j'ai envers toi.

Merci au Docteur Béatrice Sire. Merci de m'avoir écouté si patiemment et de m'avoir souvent conseillé. Sans ton aide, j'aurais pu perdre beaucoup de temps à réaliser des expériences sans intérêt. Tu m'as appris beaucoup d'astuces très utiles que je n'oublierai pas. Merci pour nous avoir permis d'avoir une vraie cave, dans laquelle il est agréable de se rendre à présent et où on peut trouver de nombreuses merveilles. Merci pour ton rire et ta bonne humeur, qui sont très communicatifs même dans des jours difficiles. Merci d'avoir corrigé ma thèse de façon si minutieuse et de m'avoir si souvent porté par tes encouragements.

Merci Bridget. Merci de t'occuper de tous nos petits soucis et de nous faciliter grandement la vie. Merci pour les fous rires, tu as toujours été un très bon public à mes

blagues, même les plus vaseuses. Merci de ne pas trop t'énerver quand j'arrive dans ton bureau au dernier moment pour te demander un service et merci pour les nappes…

Merci aux différents services d'analyse de Gif ou de Polytechnique.

Merci à Gillou qui était là lors de mon arrivée et qui m'a tout de suite montré qu'on pouvait aussi s'amuser au laboratoire. Merci pour les sorties au parc Astérix et au bowling. Merci pour l'organisation de tous les pots d'anniversaire et d'avoir instauré la petite représentation maintenant mondialement connue pour les pots de thèse. Merci d'avoir apaisé tous les conflits et caractères virulents dans les moments difficiles. Merci pour nos discussions en chimie, en particulier sur le produit inconnu que j'avais obtenu au début de ma thèse puisque cela a permit de débloquer une situation quasi-inextricable à ce moment.

Merci à Fabien, pour ces quatre années au laboratoire, pour nos discussions en chimie, ton incroyable motivation et ta correction de mon manuscrit en un temps express. Merci pour tes jeux de mots à deux balles que je comprenais toujours trop tard, pour mon surnom 'Poupée'.

Merci à Chakib de m'avoir pris sous son aile à mon arrivée au DCSO. Merci d'être venu assister à ma soutenance. C'est grâce à tes bons conseils que j'ai pu être plus efficace et impatiente (c'est une qualité des fois…) lors de mes expériences. Tu m'as également remonté le moral lorsque les manips n'allaient pas comme on l'aurait souhaité. Je crois que je n'aurais pas pu faire la moitié de ce que j'ai fait durant ma thèse si tu ne m'avais pas encadré et 'boosté' en DEA.

Merci à Alejandro et à Cheila, la 'Mexican Team' pour votre bonne humeur, votre amitié et pour m'avoir si souvent écouté me plaindre. Merci pour la complicité au labo et les blagues très bizarres sans lesquelles j'aurais souvent déprimé. Mais sérieux Alex, c'est dommage que tu n'aies jamais été au courant de rien et que tu écoutes de la musique de M…. !!! Milles mercis pour la correction express de ma partie exp. pendant tes vacances sur la plage. Merci encore à abuelita, ma grande sœur du labo !!!

Merci à Fred, le toulousain, mon voisin de paillasse !! Pour plein de choses, pour nos grandes discussions, nos enguelades, qui au fond nous faisait plaisir et nous permettait de décompresser, à la manière des 'sangs chauds'. Merci pour m'avoir souvent conduit au RER et nous avoir amené beaucoup de soleil au labo. Merci pour ton caractère explosif. Je ne t'en veux plus de m'avoir volé ma paillasse et d'avoir contaminé mes produits avec tes polymères. Cela m'a fait plaisir de partager la hotte avec toi. Merci pour les conseils et les fous rires, pour les cafés à 4h pile et les pauses cigarettes.

Merci à Twana, pour ton amitié et ta grande fidélité. Tout au long de ces années, ta présence m'a réconforté et je t'en suis très reconnaissante. Merci de vouloir toujours m'aider, comme pour le déménagement et la virée chez Ikéa…

Merci à Hadi, pour ton incroyable gentillesse et ton amitié. Merci pour les potins, on était toujours en avance sur les autres grâce à toi. Merci pour les retours en RER avec Twana, et pour m'avoir si souvent aidé.

Merci à Ed, pour les discussions toujours très intéressantes au labo 3 et pour ton extrême gentillesse à mon égard. Je garde un très bon souvenir de toi.

Merci à Grégori, pour m'avoir supporté pendant trois années dans le laboratoire, même quand je chantais très faux et que je mettais Dalida tous les jours. Merci pour tes blagues, pour les modes op. sur ton sujet des dihydroquinoleines et tes gâteaux aux pommes.

Merci à David pour les blagues machistes et à Michael pour avoir supporté les deux filles d'à côté.

Merci à Dédé, Delphine et François pour les discussions et la bonne humeur. Merci de votre gentillesse.

Merci à Trévor et Cécile pour le rituel du thé de l'après-midi dans la salle café.

Merci Fifi pour tes gâteaux et cette année de DEA ensemble.

Merci Lionel pour ton café grand-mère...

Merci aux deux danseurs du labo, Patrick et Ali, ou le 'duo infernal'. Vous nous avez tant fait rire. Merci d'avoir souvent été présents pour moi et pour la bonne humeur si communicative. Alors, Pat, ça farte ?? Au fait, à part ça, ça va ? Merci pour les blagues nulles du matin du midi et puis du soir et pour m'expliquer plein de trucs en informatiques. Merci pour le soutien lors de l'organisation des spectacles, pour la piñata d'Alex et pour la danse… Wassup Batty boy ? Merci pour l'interprétation des lignes de la main et pour les trajets de bus ensemble le matin.

Merci à l'inoubliable et indescriptible Gigi Lee Barclay !!! On a tellement rigolé et crié au labo 3, je crois que tout le monde s'en souviendra longtemps. Merci d'avoir apprécié Dalida autant que moi (si ce n'est plus) et de l'avoir incarné si merveilleusement lors de mon pot de thèse. Merci pour les WE à Londres, Paris et Bâle, avec la Dottora Camilla Corsi. Merci mama Cami, tu es le soleil du labo 1, avec tes habits rouges qui flashent, tu m'as contaminé… Merci pour ta gentillesse et ton amitié, sans vous les filles, ça l'aurait pas fait…Merci d'avoir été présentes pour ma soutenance de thèse, vous comptez beaucoup pour moi.

Abuelita Inès, muchas gracias, il faudra que tu m'apprennes un peu mieux l'espagnol, moi je tiens à prononcer les 's'. Alors 'Hata luego', j'espère venir vous voir aux îles Canaries, ce coin de paradis à vous entendre…Merci pour les animations sur les transparents et pour m'avoir si patiemment écouté me plaindre…Merci pour la tortilla et pour la salle de la cité U, et milles mercis pour la correction express de ma partie exp. pendant tes vacances sur la plage. Je ne sais pas comment j'aurais fait sans vous.

Merci à Lucie, pour parler plus fort que moi… J'ai trouvé un maître en toi… Mais je n'irai pas jusqu'aux 'youpi tralala' !!! Merci pour toutes nos séances de sport ensemble, pour la montée des marches, etc…. On s'est bien défoulé !!! Merci pour ton extrême gentillesse et ton amitié, pour ta bonne humeur du matin et la mauvaise du soir (P… ils ont encore booké toute la nuit le passeur !!!!).

Merci à Xavi, pour le nettoyage de la silice un jour dans mon labo, pour ta bonne humeur et ton aide dans l'organisation de tout. Je n'ai jamais rencontré quelqu'un d'aussi gentil que toi et je te remercie pour ton amitié et ton soutien.

Merci à Julie, du labo 5, pour tes coups de gueules toujours justifiés, que j'ai toujours approuvé à 100% sans te le dire, pour pas que tu t'enflammes davantage !!! T'as géré la situation comme une pro et j'ai beaucoup d'admiration pour la façon dont tu as surmonté les moments difficiles du labo. Merci pour la choré d'enfer qu'on a fait pour la thèse de Lucie et pour les fous rires ensemble. Au fait, merci également pour le café grand-mère….

Thanks Shuj !!!!!!!! for the arguments, fights and laughs. Yeah yeah yeah, I'm sure you do give a S… about us in the end. Merci pour les fous rires et les bons moments.

Merci à Cathy pour ton calme légendaire, le café du matin et pour les paroles de chansons toujours géniales que tu écrivais en express pour les pots de thèse.

Merci à Soizic pour son calme et Aurélie, pour les remarques gentilles et touchantes. Tu parles également plus fort que moi, je t'en remercie.

Merci à Markus pour ses grognements à mes blagues et pour les fous rires qu'on a pu avoir au labo 3.

Merci à Etzer, John, Sharan et Lisa pour les discussions sur les différences de comportement entre les français et les anglo-saxons.

Merci à Juan-Carlos, Jean-Christophe, Jacques-A., Stéphanie, Myriam et Célia pour nous avoir bien fait rire.

Merci à Dominique et Thomas pour avoir passé tant de temps sur le réseau et m'avoir appris pleins de trucs en info.

Merci Kristina, Alexandru, Andrea et Florin, la 'Roumanian connection'. Merci pour avoir participé aux spectacles les plus extravagants et la bonne humeur.

Merci Olga et Michiel du labo 1 pour votre sérieux et votre rigueur. Merci à Julien pour ton calme et ta musique qui m'a rendu malade !!!

Merci aux petits nouveaux que je n'ai pas beaucoup eu l'occasion de connaître mais qui vont également me manquer : Emilie, Nicolas, Aurélien, Cong et Raphaël.

Merci à mes parents. Je crois qu'ils ne comprennent toujours pas ce que je fais en chimie…il faut dire que je suis pas toujours très claire...Je vous remercie de me soutenir et de me supporter, je sais que je peux avoir un caractère difficile parfois…

Merci à mon frère, Mehdi et à Virginie. Pour m'avoir nourri quand je me retrouvais seule à Paris et pour me changer les idées quand ça ne va pas fort.

Merci à ma sœur, Sophia, pour son soutien et son accueil au Mexique, quand je veux changer d'air et ne penser à rien. Besos a Alejandro, Paula y Mathias.

Merci à Lamine, pour m'avoir soutenu et redonné confiance dans les moments difficiles. Merci pour avoir été présent tout au long de ces années.

Merci à Madame Gatty, mon professeur de Physique-Chimie en Terminale, qui m'a donné le goût de la rigueur et du sérieux en science. Merci à Madame Gouédard, mon professeur de Chimie en prépa, qui m'a fait aimé bien des aspects de la chimie et sans les cours de laquelle, je ne me serais surement pas retrouvée en thèse. J'ai eu la chance d'avoir des professeurs de sciences d'une qualité exceptionnelle et je vous remercie grandement pour tous les enseignements que vous m'avez apporté.

Merci enfin à mes proches amis, pour votre soutien et réconfort. Merci à ceux qui ont pu venir à mon pot de thèse, ce fut une soirée que je n'oublierai jamais, j'ai pu vivre un grand moment grâce à vous et cela compte beaucoup pour moi.

Sommaire

Abréviations de la partie théorique *13*

Abréviations utilisées **14**

Avant-Propos *17*

Avant-Propos **19**

I. Chimie radicalaire des xanthates et additions radicalaires sur des pyridines *21*

Introduction **23**

A. La chimie radicalaire des xanthates **23**

1. Les xanthates 23
2. Chimie radicalaire par transfert de xanthate 25

B. Additions radicalaires sur des pyridines **34**

1. La réaction de Minisci 34
2. Additions radicalaires sur des pyridines 36

Première Partie : Synthèse d'hétérocycles variés par voie radicalaire **41**

II. Synthèse des azaoxindoles *45*

Introduction **47**

A. Les azaoxindoles, principales méthodes de synthèse **48**

1. Par oxydation de l'azaindole 48
2. *Via* un réarrangement d'acylpyridylhydrazine 49
3. *Via* la formation de la liaison (N)-Ar 49
4. *Via* la formation de la liaison (C)-Ar 51
5. *Via* la formation de la liaison amide 52
6. Par métallation 53

B. Nouvel accès aux azaoxindoles par les xanthates **56**

1. Au départ de 2-aminopyridines 57
2. Au départ de 3-aminopyridines 67
3. Au départ d'une 4-aminopyridine 72

Conclusions et perspectives **73**

III. Synthèse des azaindolines *77*

Introduction **79**

A. Principales méthodes de cyclisation pour la synthèse des azaindolines **79**

1. Méthodes ioniques 79
2. Méthodes radicalaires 83

B. Nouvel accès aux azaindolines par les xanthates **89**

1. Au départ d'une 2-aminopyridine 89
2. Au départ d'une 3-amino-pyridine 99
3. Au départ d'une 4-amino-pyridine 102

Conclusions et perspectives **104**

IV. Synthèse de cycles azotés à 6 et 7 chaînons accolés à une pyridine *107*

Introduction **109**

A. Préparation de tétrahydronaphtyridines et de dihydronaphtyridinones. **110**

1. Quelques méthodes de synthèse 110
2. Nouvel accès aux tétrahydronaphtyridines et dihydronaphtyridinones *via* les xanthates 114

B. Préparation de tétrahydropyridoazépinones et tétrahydropyridoazépines **122**

1. Quelques méthodes de synthèse 122
2. Nouvelles voies d'accès aux tétrahydropyridoazépinones 124

Conclusions et perspectives **127**

V. Préparation d'analogues *129*

Introduction **131**

A. Analogues des azaoxindoles **131**

1. Réactivité des azaoxindoles 131
2. Transformations des azaoxindoles 131

B. D'autres analogues **136**

1. Déprotection de l'atome d'azote 136
2. Transformation des groupements introduits 137
3. Oxydation et réduction des azapyridines bicycliques 139

Conclusions et perspectives **142**

Deuxième partie : Quelques applications de la chimie radicalaire des xanthates ***145***

VI. Brève étude du xanthate dérivé de l'α-chloroacétone ***147***

Introduction **149**

A. Synthèse du xanthate dérivé de l'α-chloroacétone **149**

1. Préparation usuelle des xanthates par substitution nucléophile 149
2. Préparation du xanthate dérivé de l'α-chloroacétone 150

B. Quelques applications **151**

1. Amélioration des résultats précédents 151
2. Construction de squelettes par voie radicalaire 154

Conclusions et perspectives **165**

VII. Une nouvelle réaction de Smiles radicalaire ***169***

Introduction **171**

A. Réarrangement de Smiles radicalaire **171**

1. Effet du substituant porté par l'atome d'azote 173
2. Effet du système aromatique 176
3. Effet du radical issu du xanthate 188

B. Cyclisation *ipso* sans réaromatisation du système **190**

1. Conception du système radicalaire 191
2. Préparation du précurseur radicalaire 192
3. Synthèse de la spirocyclohexadiénone 193

Conclusions et perspectives **195**

Conclusion générale ***197***

Conclusion générale **199**

Références ***203***

Références bibliographiques **205**

Abréviations de la partie théorique

Abréviations utilisées

Ac	acétyle
AIBN	α,α'-azo-*bis*-isobutyronitrile
Ar	noyau aromatique
Bn	benzyle
Boc	*tert*-butoxycarbonyle
Bu	butyle
t-Bu	*tert*-butyle
ClPh	chlorobenzène
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DLP	peroxyde de dilauroyle
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DTBP	peroxyde de di-*tert*-butyle
Et	éthyle
LDA	diisopropylamidure de lithium
m-cpba	acide *m*-chloroperbenzoïque
Me	méthyle
Ms	mésyle
NBS	*N*-bromosuccinimide
*neo*Pn	*neo*pentyle
PCC	chlorochromate de pyridinium
Ph	phényle
PPA	acide polyphosphorique
PPTS	*p*-toluènesulphonate de pyridinium
TBDMS	*tert*-butyldiméthylsilyle
TBDMSCl	chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane

TMEDA	*N,N'*-tétraméthyléthylène diamine
TMS	triméthylsilyle
Tr	trityle
TrCl	chlorure de trityle
p-TsOH	acide *p*-toluènesulphonique

cat.	quantité catalytique
stoech.	quantité stoechiométrique
CCM	chromatographie sur couche mince
Δ	chauffage
°C	degré Celsius
min	minute
hν	irradiation photochimique
RMN	résonance magnétique nucléaire
t.a.	température ambiante
conc.	solution concentrée
anh.	anhydre
éq.	équivalents
Nu	nucléophile
oxyd.	oxydation
red.	réduction
D.A.	réaction de Diels-Alder
SN_2	substitution nucléophile d'ordre 2

N.B. : Pour une meilleure lecture de ce manuscrit, les composés préparés au cours de ces travaux ont été numérotés en gras, précédés du numéro du chapitre où ils sont cités (par exemple, la première molécule synthétisée par nos soins et citée au chapitre III sera notée **III-01)**. Les autres composés cités sont notés en lettres majuscules et en chiffre gras (par exemple, la première molécule préparée par Béatrice Sire sera notée **BS01**).

Avant-Propos

Avant-Propos

Ce manuscrit présente les travaux effectués à l'Ecole Polytechnique (octobre 2002-Septembre 2005) sous la direction du Pr. Samir Z. Zard dans le laboratoire de Synthèse Organique (DCSO). Ces travaux ont été menés en étroite collaboration avec le Dr. Eric Bacqué, de la société Sanofi-Aventis qui a cofinancé cette thèse (bourse BDIE cofinancée par le C.N.R.S. et Sanofi-Aventis).

Née à la fin du XIXe siècle, la chimie des radicaux a longtemps été limitée à des applications industrielles, comme l'halogénation des alcanes ou les réactions de polymérisation. En revanche, dans le domaine de la chimie fine, elle a souvent été dénigrée, étant jugée imprévisible et incontrôlable.

Depuis les vingt dernières années, la compréhension de la structure et de la réactivité des radicaux a finalement permis le développement de réactions extrêmement utiles au chimiste organicien, complétant l'arsenal des réactions ioniques et organométalliques. Ainsi, la chimie radicalaire connaît un succès grandissant et ses applications en synthèse organique deviennent fréquentes, comme en témoignent les nombreuses synthèses totales comportant une étape clé radicalaire.

Ces quinze dernières années, une partie des recherches menées au laboratoire concerne l'utilisation de la chimie radicalaire des xanthates. Ces composés donnent en effet des résultats remarquables dans le domaine des réactions d'additions intermoléculaires entre des radicaux carbonés et des oléfines de caractères variés. En outre, elle évite l'utilisation de métaux toxiques qui sont souvent difficiles à éliminer.

C'est dans le cadre de ces recherches que s'inscrivent les travaux décrits dans ce manuscrit. De nouvelles applications en synthèse organique ont ainsi été développées, celles-ci ayant toutes en commun l'utilisation de xanthates comme source de radicaux.

En introduction, nous présenterons brièvement la chimie radicalaire des xanthates développée au laboratoire, en particulier ses applications les plus spectaculaires. Seront également exposés les travaux antérieurs concernant les additions radicalaires sur des pyridines, l'étude de ces composés ayant constitué la majeure partie de ces travaux de thèse. Nous verrons par la suite que l'utilisation des xanthates pour effectuer des

cyclisations intramoléculaires sur des pyridines a permis d'obtenir différentes familles de composés : des azaoxindoles (chapitre II), azaindolines (chapitre III), tétrahydronaphtyridines, dihydronaphtyridinones et tétrahydropyridoazépinones (chapitre IV). Le chapitre suivant regroupe un aperçu des modifications réalisées sur les composés obtenus afin d'obtenir une plus grande diversité de molécules (chapitre V).

Par la suite, nous verrons quelques applications synthétiques du transfert radicalaire de groupement xanthate basées sur l'emploi d'un dithiocarbonate particulier (chapitre VI).

Enfin, nous terminerons sur l'étude préliminaire d'un nouveau réarrangement de Smiles radicalaire découvert au cours de ce travail de thèse, faisant intervenir une cyclisation *via* un cycle à 4 chaînons sur un noyau aromatique (chapitre VII). Les protocoles expérimentaux et la description de nos produits seront présentés dans la partie expérimentale.

Ce travail a fait l'objet de trois publications :

"**Tin-free radical cyclizations for the synthesis of 7-azaoxindoles, 7-azaindolines, tetrahydro[1,8]naphthyridines, and tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-8-ones**."
Eric Bacqué , Myriem El Qacemi and Samir Z. Zard*. *Organic Letters* **2004**, *21*, 3671-3674.

"**An unusual radical Smiles rearrangement**."
Eric Bacqué, Myriem El Qacemi* and Samir Z. Zard*. *Organic Letters* **2005**, *17*, 3817-3820.

"S-(3-chloro-2-oxo-propyl)-O-ethyl xanthate: A linchpin radical coupling agent for the synthesis of heterocyclic and polycyclic compounds."
Olga Bergeot, Camilla Corsi, Myriem El Qacemi and Samir Z. Zard*. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2006**, *acceptée.*

I. Chimie radicalaire des xanthates et additions radicalaires sur des pyridines

Introduction

Malgré la découverte des premiers radicaux à la fin du XIX siècle, la chimie radicalaire a longtemps été dénigrée dans le domaine de la synthèse fine, principalement par manque de compréhension. Aussi, un effort considérable a été mené ces trente dernières années pour développer des réactions extrêmement utiles au chimiste organicien, en complément de l'arsenal des réactions ioniques et organométalliques.

Parmi les récents développements, la chimie radicalaire des xanthates étudiée au laboratoire s'est montrée particulièrement performante dans le domaine des additions intermoléculaires (transfert de groupe) et des cyclisations sur des noyaux aromatiques.

L'essentiel de mon travail de thèse s'inscrit d'ailleurs dans ce cadre, avec l'utilisation de pyridines comme site de cyclisation. De nouvelles méthodes de synthèse de composés hétérocycliques azotés, basées sur l'utilisation des xanthates comme source de radicaux, ont ainsi pu être développées.

Dans ce premier chapitre, les principales caractéristiques de la chimie radicalaire des xanthates seront brièvement exposées dans un premier temps. Par la suite les travaux antérieurs concernant les additions radicalaires sur des noyaux pyridiniques seront présentés.

A. La chimie radicalaire des xanthates

1. Les xanthates

Les dithiocarbonates, aussi appelés xanthates, ont été découverts en 1822 par Zeise (figure I-1).[1]

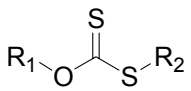


Figure I-1 *La fonction xanthate*

Pendant longtemps, leur chimie est restée inexploitée et elle a vu son apparition grâce à deux réactions. La première, l'élimination de Chugaev,[2] consiste en la pyrolyse de xanthates dérivés d'alcools tertiaires (schéma I-1).

[1] (a) Zeise W.C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *35*, 173. (b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *31*, 1.
[2] Chugaev, L. *Ber.* **1899**, *32*, 3332.

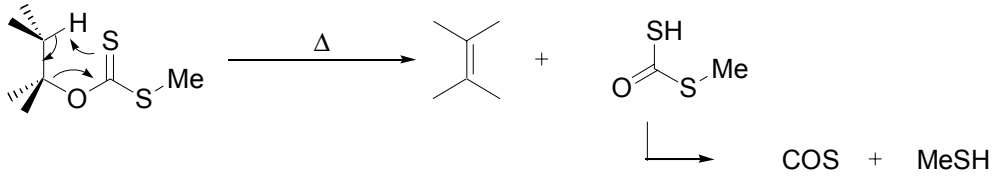


Schéma I-1

L'élimination a lieu à haute température et fournit du sulfure de carbonyle, dont le parfum si caractéristique, diminue l'attrait de cette réaction.

La réaction de désoxygénation de Barton-McCombie,[3] plus générale, marque la naissance de la chimie radicalaire des xanthates. C'est sur une meilleure compréhension de cette réaction que s'est construite la chimie développée au laboratoire. Elle permet la formation d'un radical à partir d'un alcool, qui est ensuite réduit en présence d'hydrure de tributylétain (schéma I-2).

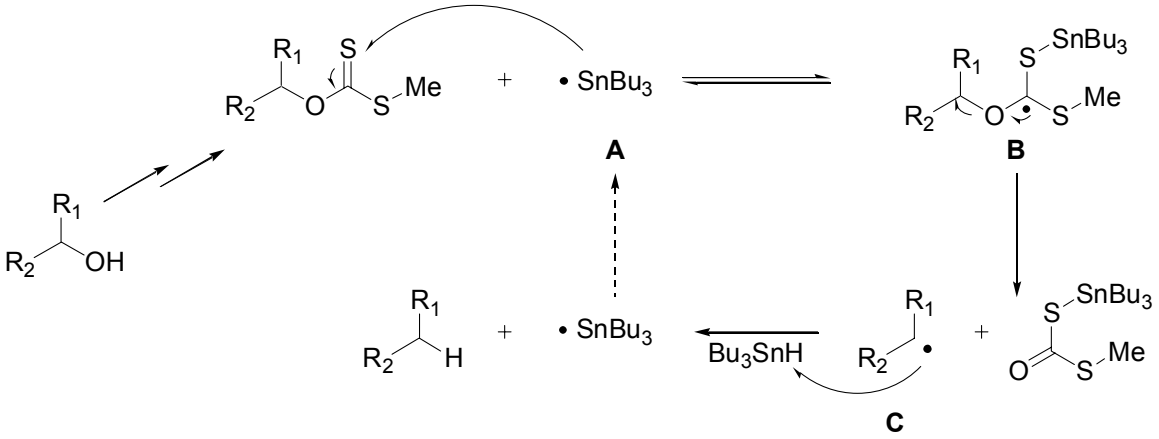


Schéma I-2 *Mécanisme de la désoxygénation de Barton-McCombie*

Le mécanisme de la réaction repose sur l'addition réversible[4] d'un radical stannylé **A** sur la fonction thiocarbonyle du précurseur, conduisant à un radical **B** qui se fragmente du côté de l'oxygène de manière irréversible pour donner un radical carboné **C**. La force motrice de la réaction est la formation d'une liaison C=O plus stable que la liaison C=S initiale. La fragmentation du côté du soufre est de plus défavorisée car elle conduirait à la formation d'un radical méthyle très haut en énergie.

Cette réaction est généralement limitée aux alcools secondaires car, selon le mécanisme précédent, un xanthate dérivé d'un alcool primaire pourrait fragmenter du côté

[3] Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.
[4] Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löbbering, A.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 646.

du soufre.[5] Dans le cas des xanthates dérivés d'alcools tertiaires, la réaction de désoxygénation est en compétition avec une élimination facile par chauffage (élimination de Chugaev).[6]

La réversibilité de l'addition sur le thiocarbonyle ainsi que la relative fragilité de la liaison C-S vis-à-vis d'une rupture homolytique ont permis de développer au laboratoire une nouvelle chimie radicalaire des xanthates.

2. Chimie radicalaire par transfert de xanthate

a. La chimie radicalaire par transfert d'atome ou de groupe

La chimie radicalaire par transfert d'atome ou de groupe a pour la première fois été exploitée par Kharasch,[7] pour l'hydrobromation régiosélective des alcènes. Le mécanisme général des réactions par transfert de groupe[8] est présenté dans le schéma I-3.

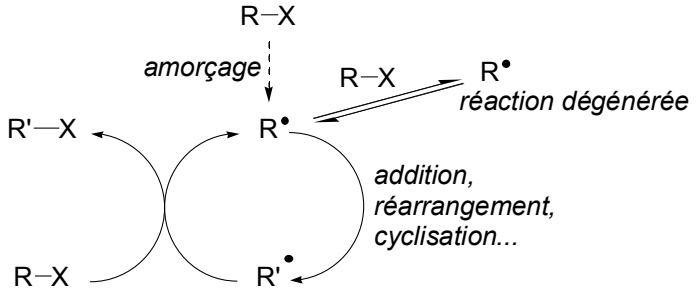


Schéma I-3 *Réaction radicalaire par transfert de groupe*

Le radical **R•** issu de l'amorçage peut évoluer selon deux voies. S'il réagit avec une molécule de départ R-X, le radical et son précurseur radicalaire sont régénérés : cette réaction dite *dégénérée* est sans effet visible au niveau macroscopique. D'autre part, il peut également évoluer vers le radical **R'•** par une suite de réactions radicalaires élémentaires. Ce nouveau radical réagit alors avec la molécule de départ pour donner le produit désiré **R'X** en régénérant le radical **R•** qui propage ainsi la chaîne.

---

[5] Pour remédier à ce problème, de nouveaux composés possédant un groupement thiocarbonyle ont été développés : (a) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743. (b) Barton, D. H. R.; Blundell, P.; Dorchak, J.; Jang, J. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8969.

[6] La désoxygénation peut quand même être réalisée à condition de travailler à basse température, par exemple en amorçant la réaction par le système Et_3B/O_2 : Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, C.-L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733.

[7] Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fischer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055.

[8] Byers, J. *Atom Transfer Reaction* dans *Radicals in Organic Synthesis* (Eds Renaud, P.; Sibi, M. P.), Wiley-VCH, Weinheim **2001**, *Vol. 1*, p. 72.

Lors des réactions par transfert de groupe, *la réactivité des radicaux n'est pas modifiée*, cependant, les réactions parasites que l'on peut observer en utilisant d'autres méthodes (comme la réduction prématurée du radical lors de l'emploi d'hydrure de tributylétain) sont supprimées et donc des transformations plus difficiles car plus lentes peuvent ainsi être réalisées. En d'autres termes, le temps de vie *effectif* du radical dans le milieu est plus grand. Le radical engendré peut ainsi s'additionner efficacement de manière intermoléculaire sur des oléfines même si celles-ci ne sont pas particulièrement activées. Un autre avantage, non négligeable, de cette méthode, réside dans la fonctionnalisation du produit de la réaction par le transfert d'atome ou de groupe. Cette méthode ne nécessite pas en outre, l'utilisation de métaux lourds toxiques et permet de travailler dans un milieu relativement concentré.

Toutefois, cette méthode n'est pas aussi générale que celles utilisant la chimie de l'étain. En effet, pour propager la chaîne, *le radical* $\boldsymbol{R''^{\bullet}}$ *doit être moins stable que le radical initial* $\boldsymbol{R^{\bullet}}$ afin que l'étape de transfert d'atome soit efficace. Si ce n'est pas le cas, des produits issus de réactions d'oligomérisation peuvent être obtenus. Ainsi, l'utilisation de radicaux $\mathbf{R^{\bullet}}$ alkyles primaires non stabilisés, aromatiques ou encore vinyliques sera difficilement envisageable avec cette méthode.

Les réactions radicalaires développées au sein du laboratoire qui mettent en jeu des xanthates[9] sont également basées sur un transfert de groupe (sauf dans le cas des cyclisations sur les noyaux aromatiques, comme nous le verrons un peu plus loin).

b. La chimie radicalaire des xanthates

•***Principe***

Contrairement à la réaction de Barton-McCombie qui s'appuie sur la fragmentation de la liaison C-O après addition sur la fonction thiocarbonyle, la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe est basée sur la rupture de la liaison C-S. Cette modification de réactivité repose sur un choix judicieux du groupe porté par l'oxygène de la fonction xanthate. Dans la chimie du laboratoire, ce groupe est presque toujours de type alkyle primaire (schéma I-4).

[9] (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1999**, *153-154*, 137. (c) Zard, S. Z. *Xanthates and Related Derivatives as Radical Precursors* dans *Radicals in Organic Synthesis* (Eds Renaud, P.; Sibi, M. P.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, *Vol. 1*, p. 90.

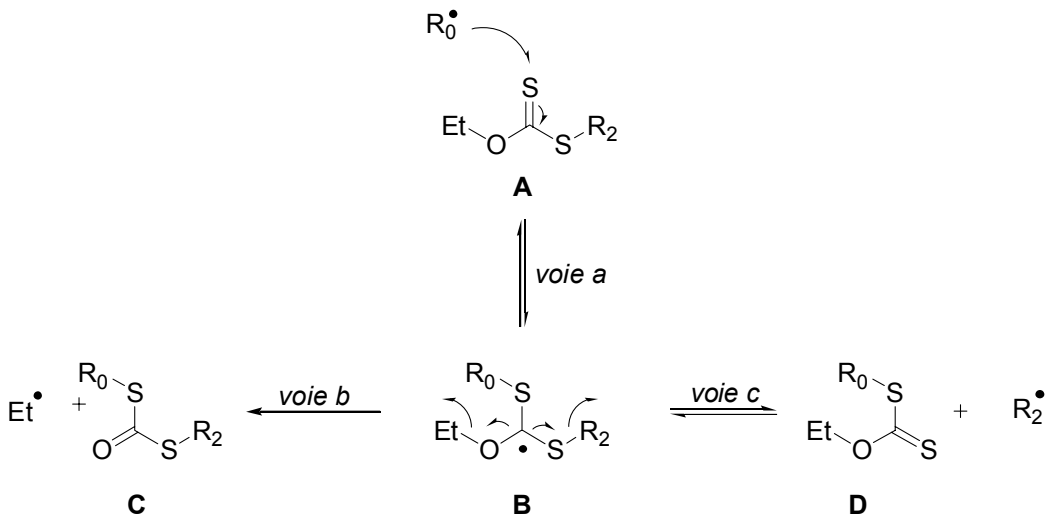


Schéma I-4 *Addition radicalaire sur la fonction xanthate*

Un radical $R_0^{\bullet}$ s'additionne sur l'atome de soufre de la fonction thiocarbonyle du composé **A** pour engendrer un radical **B**. Il peut alors β-fragmenter du côté de l'oxygène (*voie b*) ou du côté du soufre (*voie c*). La voie b conduit à l'élimination d'un radical éthyle et à la formation d'une fonction carbonyle. Cette voie peut être considérée comme irréversible puisque l'addition d'un radical sur un groupe carbonyle est généralement lente. Cependant, le radical éthyle étant haut en énergie, cette fragmentation est défavorisée.

Finalement, il peut y avoir rupture de la liaison C-S pour engendrer le radical $R_2^{\bullet}$ et une nouvelle fonction thiocarbonyle. Cette fois-ci, la réaction est réversible, le produit **D** étant à nouveau un xanthate. La fonction xanthate du composé **A** est ainsi transférée au radical R_0.

Ce mécanisme par transfert de xanthate est ainsi constitué de deux étapes distinctes. La première, l'addition sur la fonction thiocarbonyle d'un radical carboné, est très favorisée. La vitesse d'addition est du même ordre de grandeur que celle sur un dérivé iodé (pour leur part, peu aisés à manipuler en raison de leur instabilité thermique et photochimique). Vient ensuite l'étape de fragmentation intramoléculaire, qui est donc plus facile qu'une étape de transfert d'atome. L'amorçage peut ainsi être réalisé avec des radicaux carbonés réactifs, ce qui permet de s'affranchir de l'étain pour la formation et l'utilisation de nombreux radicaux. Cependant, l'utilisation d'AIBN n'est pas possible car la réaction doit être amorcée de manière à ne pas suivre la *voie a* à partir du radical **B**.

Une caractéristique importante de la chimie des xanthates réside dans la formation de l'intermédiaire radicalaire **B**. Celui-ci possède une stabilité plus grande que les radicaux carbonés non stabilisés et se comporte comme un 'réservoir' de radicaux. Les radicaux

réactifs $R_2^{\bullet}$ sont libérés dans le milieu de manière régulée, afin d'assurer une très faible concentration en radicaux 'actifs'. Ainsi, très peu de réactions parasites comme la dimérisation ont lieu.

•***Préparation des xanthates***

La préparation des xanthates est en général simple et efficace. La voie de synthèse la plus utilisée consiste en une substitution nucléophile par le sel de *O*-éthyl xanthogénate de potassium,[10] commercial et peu onéreux, d'un dérivé halogéné (schéma I-5).

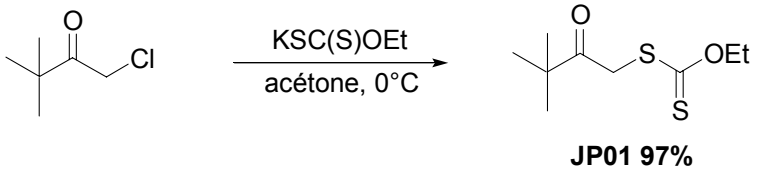


Schéma I-5 *Exemple de substitution nucléophile par le sel de xanthate*[11]

La substitution a généralement lieu sous atmosphère inerte afin d'éviter l'apparition de produits résultant d'une oxydation du sel de xanthate par l'oxygène. Les inconvénients majeurs liés à cette méthode sont la difficulté d'obtention de xanthates encombrés (réaction de substitution de type SN_2) ou encore le risque de réactions parasites du fait de la basicité élevée de ce sel.

Une alternative intéressante réside dans l'utilisation d'acide xanthique, qui s'est révélé capable d'induire une addition de type Michael sur des systèmes α, β-insaturés, donnant ainsi accès à des xanthates fonctionnalisés et/ou tertiaires (schéma I-6).

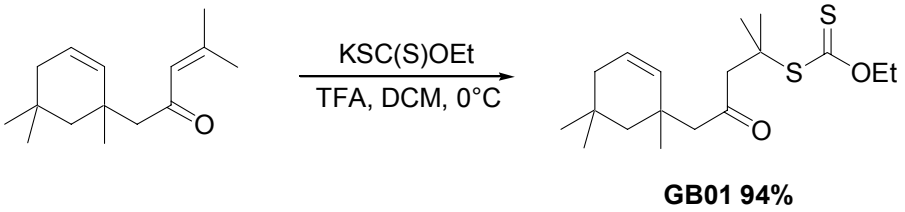


Schéma I-6 *Exemple d'addition de Michael*[12]

L'utilisation d'une source électrophile de xanthate offre également une alternative aux méthodes déjà développées. Le *bis*-xanthate, aisément obtenu par oxydation du sel de xanthate, peut jouer ce rôle d'électrophile (schéma I-7).

---

[10] En cas de nécessité, d'autres sels peuvent aisément être préparés à partir des alcools correspondants, en suivant le mode opératoire donnant accès aux xanthates de Barton-McCombie.
[11] Boivin, J.; Pothier, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3701.
[12] Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 382.

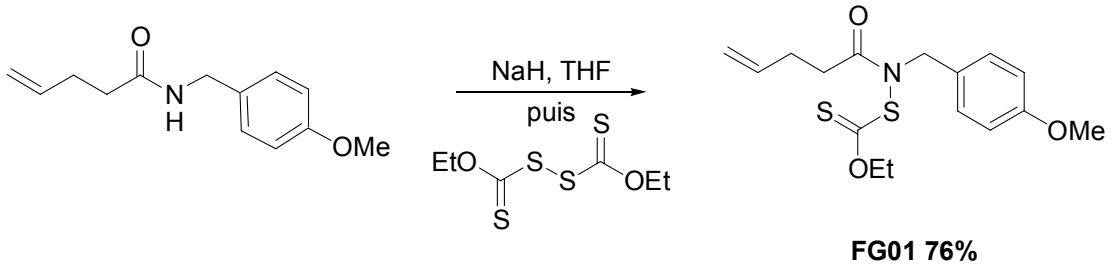


Schéma I-7 *Exemple d'utilisation du bis-xanthate*[13]

Cette méthode permet par exemple d'avoir accès à des précurseurs de radicaux amidyles et a également pu être étendue à des anions carbonés.[14]

La dernière voie d'accès aux xanthates provient de la chimie radicalaire : le produit d'addition d'un xanthate sur une oléfine possède lui-même une fonction xanthate. Il peut à son tour servir de précurseur radicalaire et être engagé dans de nouvelles réactions. On peut également citer l'utilisation du *bis*-xanthate dans des réactions radicalaires avec des composés azo,[15] ou du xanthate de triphénylétain.[16]

•***Quelques applications***

La chimie radicalaire des xanthates a été éprouvée avec succès au laboratoire au cours des quinze dernières années, en explorant ses diverses possibilités. L'addition intermoléculaire sur des oléfines externes peu activées vis-à-vis de ce type de réaction a été un des atouts majeurs de cette méthode. La diversité des structures obtenues provient à la fois des oléfines et des xanthates fonctionnalisés employés (schéma I-8).

[13] Gagosz, F.; Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2707.
[14] Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 387.
[15] Bouhadir, G.; Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 277.
[16] Boivin, J.; Camara, J.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7909.

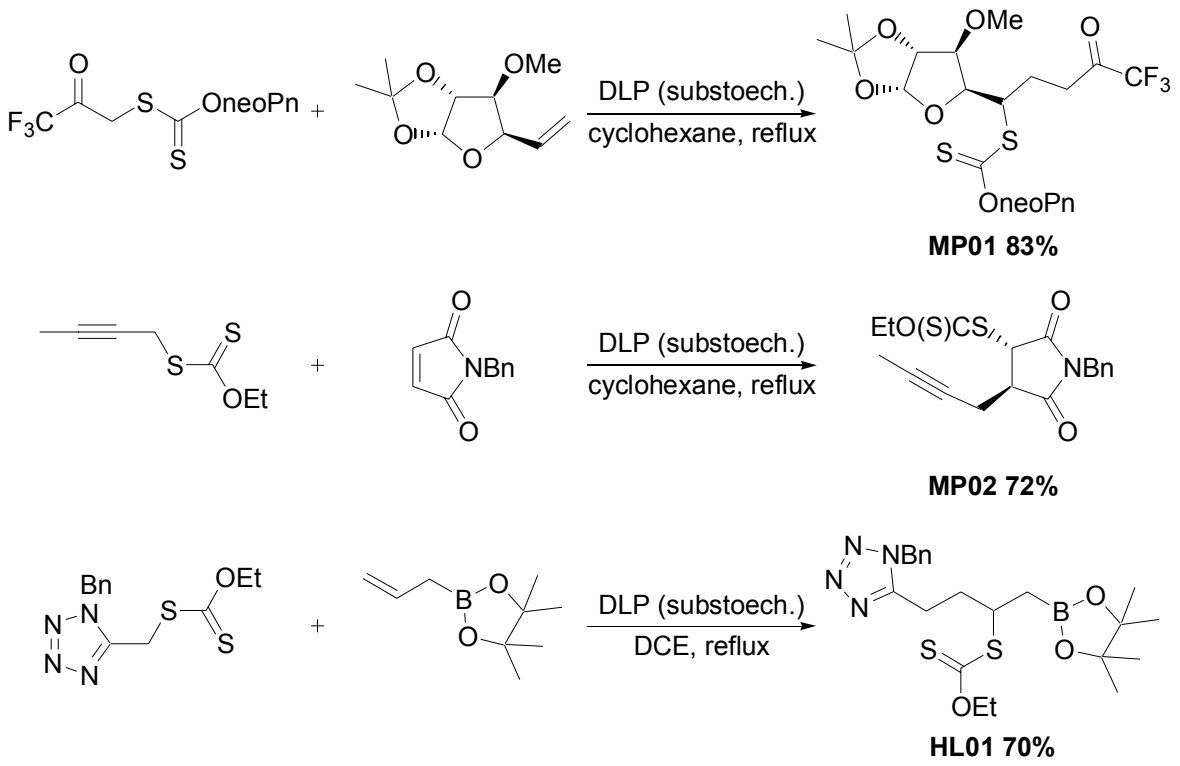


Schéma I-8 *Radicaux peu communs*

Cette méthode a ainsi permis d'utiliser des radicaux peu communs comme des radicaux propargyliques,[17] trifluorométhylacétyle,[18] ou dérivés de tétrazoles.[19] Dans le cas du radical trifluorométhylacétyle, le xanthate de *O-neo*pentyle a été utilisé afin de limiter la présence de la trifluorocétone sous forme hydratée, qui réduit fortement la stabilisation du radical. D'autre part, les xanthates de *O-neo*pentyle se sont révélés moins prompts à une décomposition ionique et à l'élimination de type Chugaev, aussi ils peuvent être utilisés dans des cas sujets à complications.

L'addition des xanthates peut se faire sur des oléfines terminales ou disubstituées. Beaucoup de couplages peuvent être envisagés et ouvrent l'accès à des structures très diverses, comme des petits cycles polysubstitués[20] ou encore des analogues de produits naturels.[21] L'addition radicalaire de xanthates sur des oléfines est une réaction générale et fiable. Elle est aisément mise en œuvre et les rendements sont bons voire excellents.

Les xanthates peuvent ainsi être utilisés afin de réaliser des cyclisations radicalaires intramoléculaires sur des oléfines. Les exemples réalisés sont nombreux et ont montré la

[17] Denieul, M.-P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5495.
[18] Denieul, M.-P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **1996**, 2511.
[19] Lopez-Ruiz, H.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2001**, 2618.
[20] (a) Ferjančić, Z.; Čeković, Z.; Saičič, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2979. (b) Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815.
[21] Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2312.

viabilité de cette méthode pour l'accès à des cycles à 4,[22] 5,[23] 6[24], 7[25] ou 8[26] chaînons. Le système permet également d'envisager des cyclisations réputées plus difficiles sur des noyaux aromatiques. Les travaux menés au laboratoire ont également démontré la possibilité d'effectuer des cyclisations intramoléculaires à 5, 6 ou encore 7 chaînons sur des noyaux aromatiques (schéma I-9). De nombreuses structures intéressantes telles que des indolines,[27] des α-tétralones[28] ou encore des benzazépinones[29] ont ainsi été synthétisées.

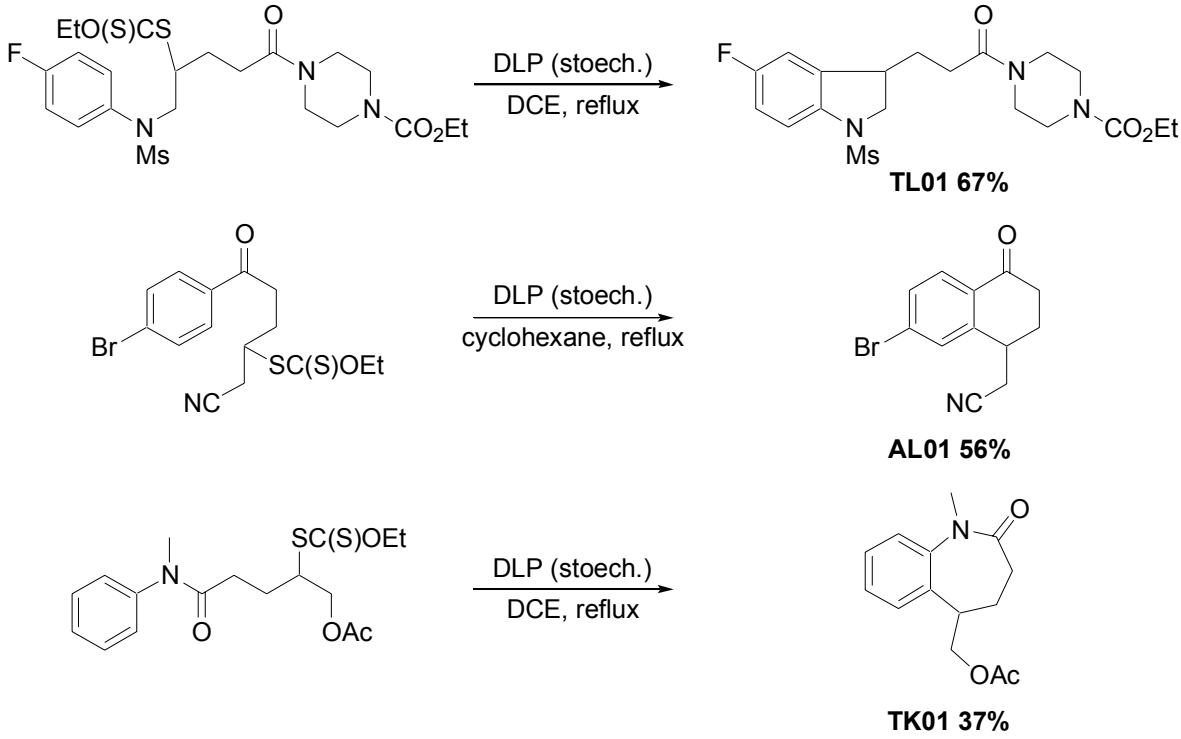


Schéma I-9 *Cyclisation sur des aromatiques*

Dans le cas des cyclisations radicalaires sur les noyaux aromatiques, il faut cependant noter que le mécanisme radicalaire n'est plus en chaîne, une quantité

---

[22] Boiteau, L.; Boivin, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2087.
[23] (a) Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719. (b) Delphine Dauge, *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique.
[24] (a) Forbes, J. E.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2565. (b) Boiteau, L.; Boivin, J.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1128.
[25] Gravestock, D.; Rivals, F.; Zard, S. Z. résultats non publiés.
[26] (a) Udding, J. H.; Giesselink, J. P. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6671. (b) Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *4*, 325.
[27] Ly, T. M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.
[28] (a) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saičič, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38,* 1759. (b) Cordero-Vargas A.; Quiclet-Sire, B.; Zard S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *20*, 3717. (c) Cordero-Vargas A.; Perez-Martin, I.; Quiclet-Sire, B.; Zard S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *20*, 3018.
[29] Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 731.

stoechiométrique d'amorceur est nécessaire pour mener la réaction à son terme et il n'y a pas de transfert de groupement xanthate (schéma I-10).

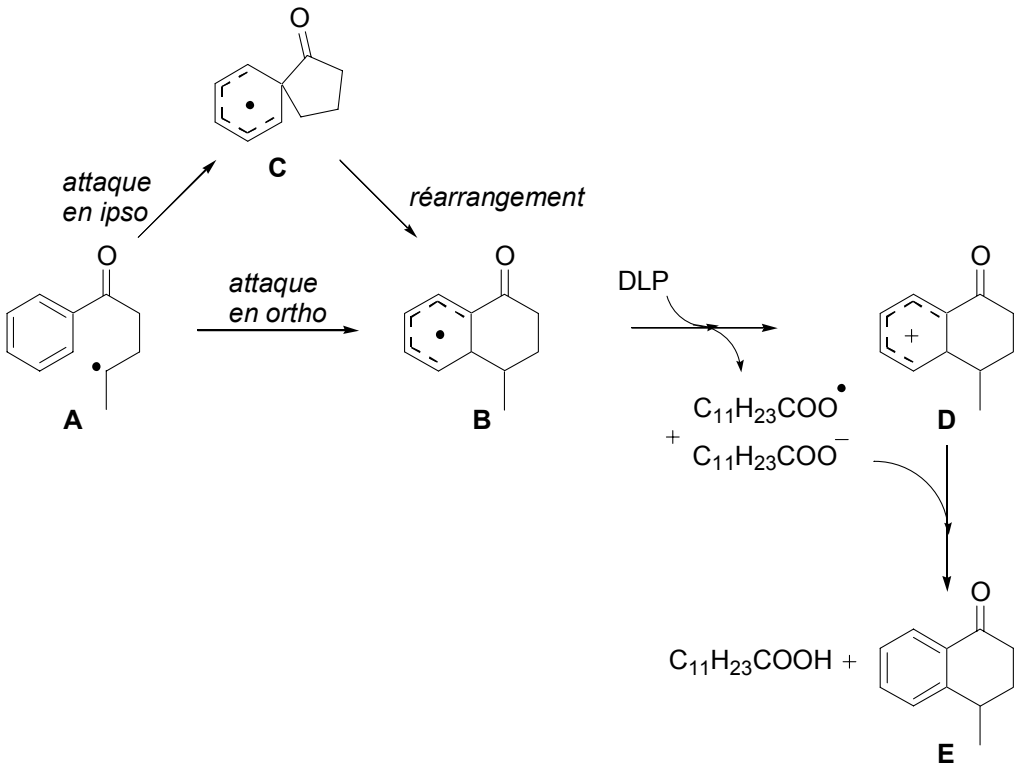


Schéma I-10 *Mécanisme proposé pour la cyclisation radicalaire aromatique*

Le radical initial **A** peut attaquer le noyau aromatique sur les positions *ortho*, pour engendrer le radical **B,** ou en *ipso*. Cette dernière cyclisation engendre un radical spirocyclohexadiényle **C** qui peut alors se réarranger pour conduire au radical **B**.[30] Celui-ci est alors oxydé par le peroxyde de dilauroyle pour conduire au composé bicyclique **E** attendu *via* le cation **D**.

L'utilisation des xanthates n'est pas limitée aux cyclisations en *ortho* des cycles aromatiques et il a récemment été montré au laboratoire[31] que si une cyclisation de type *ipso* était favorisée, un transfert 1,4 d'aryle très efficace pouvait être mis en œuvre (schéma I-11).

[30] La mise en évidence d'un radical spirohexadiényle a déjà été démontrée dans le cadre des cyclisations à l'aide de l'étain, voir : Studer, A.; Bossart, M. Dans *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Vol. 2, p 62. Et références citées.
[31] Gheorghe, A.; Quiclet-Sire, B.; Vila, X.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1653.

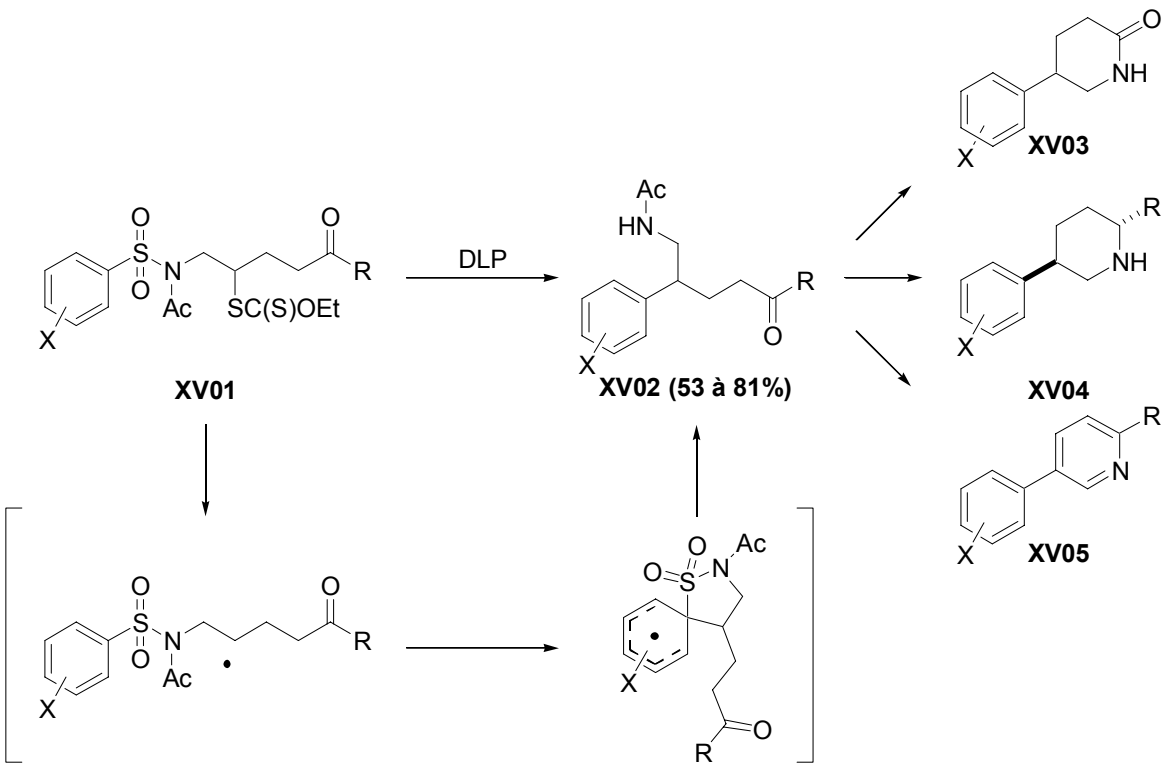


Schéma I-11

Les précurseurs radicalaires **XV01** sont préparés très efficacement par addition intermoléculaire radicalaire de xanthates sur des *N*-arylallylsulfonamides. Ils sont ensuite transformés *via* une cyclisation de type *ipso* sur le noyau aromatique en amide **XV02** avec de bons rendements. Outre le remarquable réarrangement réalisé, cette méthode permet d'accéder à des précurseurs fonctionnalisés de pipéridines, pipéridin-2-ones et pyridines par des réactions classiques de chimie ionique sur les amides **XV02.**

En outre, les additions radicalaires des xanthates sur les noyaux aromatiques ne se limitent pas aux seuls cas intramoléculaires. L'équipe de Miranda a récemment montré que des additions intermoléculaires pouvaient également être réalisées, dans le cas de noyaux aromatiques déficients en électrons.[32] Ainsi, des systèmes de type pyrroles, indoles, furanes et thiophènes ont pu être alkylés de manière très efficace.

Enfin, les xanthates ont trouvé une utilité dans la polymérisation radicalaire. En effet, ils offrent la possibilité d'effectuer une polymérisation vivante contrôlée (l'extrémité

[32] Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jimenez-Montano, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, *18*, 2316.

du polymère porte la fonction xanthate) et permettent d'obtenir des polymères multiblocs.[33] Ils trouvent également une application dans les synthèses supportées par des polymères.[34]

Ainsi, ces dernières années ont vu l'émergence d'une nouvelle méthodologie radicalaire se basant sur la chimie des xanthates. Ils constituent une source très générale de radicaux carbonés et leurs applications synthétiques sont nombreuses. En particulier, la cyclisation radicalaire sur des noyaux aromatiques apporte un nouvel outil qui vient compléter les méthodes ioniques existantes parfois limitées. C'est dans ce cadre que se situent les travaux que nous allons présenter au cours de ce manuscrit, et tout particulièrement pour le cas des cyclisations sur les noyaux pyridiniques. Aussi, quelques travaux antérieurs concernant la réactivité radicalaire des pyridines vis-à-vis des additions radicalaires sont présentés dans la partie suivante.

B. Additions radicalaires sur des pyridines

Les réactions d'additions radicalaires sur les noyaux pyridiniques permettent de fonctionnaliser ces composés, très demandés notamment en chimie médicinale, et offrent une alternative intéressante aux réactions de chimie ionique classiques.

1. La réaction de Minisci

Les premiers travaux radicalaires majeurs sur les pyridines ont été réalisés dans les années 60 par les groupes de Minisci[35] et de Dou.[36] D'intenses recherches ont permis à ces deux groupes de montrer que les additions radicalaires sur les pyridines sont réalisées avec de bons rendements si l'on travaille en milieu acide.

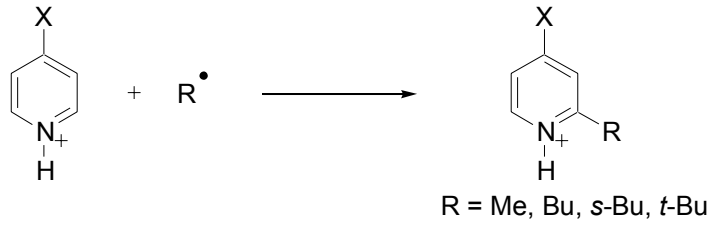


Schéma I-12 *Réaction de Minisci*

[33] (a) Ajayaghosh, A.; Francis, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6599. Et références citées. (b) Charmot, D.; Corpart, P.; Michelet, D. Zard, S. Z.; Biadatti, T.; WO 9858974.
[34] Quiclet-Sire, B.; Wilczewska, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5673.
[35] (a) Minisci, F. dans *Topics in Current Chemistry*, *Vol. 62*, Springer-Verlag : Berlin, **1976**, p.1. (b) Minisci, F.; Citterio, A.; Vismara, E.; Giordano, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4157. (c) Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. *Heterocycles* **1989**, *28*, 489. (d) Minisci, F.; Galli, R.; Cerere, M.; Malatesta, V.; Caronna, T. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5609.
[36] (a) Dou, H. J. M.; Lynch, B. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 3815. (b) Vernin, G.; Dou, H. J. M.; Metzger, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2612.

Les composés hétéroaromatiques protonés sont des substrats déficients en électrons qui réagissent avec des radicaux nucléophiles de manière hautement régiosélective, tandis qu'ils ne subissent pas d'attaque de la part de radicaux électrophiles. Dans le cas des pyridines non protonées, une perte à la fois de réactivité et de régiosélectivité est décrite par les auteurs. Les études réalisées ont permis aux auteurs de penser que ces réactions de substitution radicalaire sont majoritairement gouvernées par des effets polaires, et la théorie des orbitales moléculaires frontières permet d'expliquer en partie les régiosélectivités obtenues avec les cations pyridiniums.[37] Aussi, les bases protonées sont sélectivement alkylées en position 2 du noyau pyridinique, ce qui rend la réaction très intéressante du point de vue synthétique (schéma I-12).

La réaction de Minisci a également été utilisée avec succès pour l'alkylation d'hétéroaromatiques variés, comme les lepidines, pyrazines, quinolines ou quinoxalines.[38]

Plus récemment, le groupe de Murphy a étudié le cas intramoléculaire de la réaction de Minisci.[39] A partir de sels de *N*-haloalkylpyridiniums, une addition radicalaire intramoléculaire sur la position 2 du noyau aromatique est effectuée en milieu non oxydant (schéma I-13).

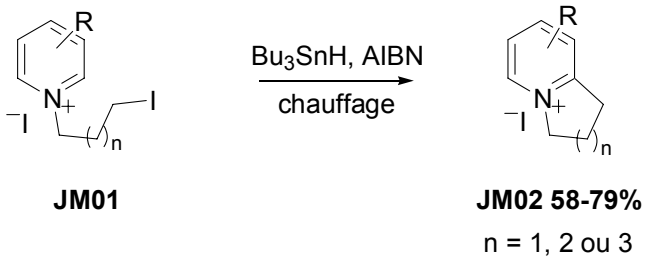


Schéma I-13

Ainsi, les composés de type **JM01** traités par l'hydrure de tributylétain en présence d'une quantité substoechiométrique d'AIBN sont transformés en bicycles de type **JM02**, issus d'une réaromatisation du système, avec de bons rendements. Des cycles à 5, 6 et 7 chaînons ont pu être engendrés par cette méthode. Malheureusement, les possibilités et limitations de cette réaction n'ont pas été davantage étudiées par la suite. Il est donc difficile de conclure quant à l'intérêt de la méthode.

---

[37] Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. Morini, G.; Serravelle, M.; Giordano, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 730.
[38] Pour une revue sur la réaction de Minisci, voir : (a) Curran, D. P. *Comp. Org. Synth.* **1991**, *4*, 715. (b) Comins, D. L.; Joseph, S. P. *Comp. Heterocycl. Chem. II* **1996**, *5*, 37; (c) Russell, G. A.; Rajaratnam, R.; Wang, L.; Bing, Z. S.; Byeong, H. K.; Yao, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10596.
[39] Murphy J. A.; Sherburn, M. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4077.

Ces dernières années ont par ailleurs vu l'émergence d'un regain d'intérêt envers les additions radicalaires sur les noyaux aromatiques et plusieurs groupes se sont tournés vers l'utilisation de pyridines non protonées pour effectuer des substitutions radicalaires.

2. Additions radicalaires sur des pyridines

Malgré les débuts peu prometteurs lors des additions radicalaires sur les pyridines non protonées (travaux de Minisci et Barton[40] entre autres), quelques groupes ont récemment envisagé de réaliser des additions intramoléculaires sur ces systèmes. Aussi, dans les années 90, l'équipe de Motherwell a étudié les cyclisations de type *ipso* sur les aromatiques.[41] Afin d'étendre la méthodologie aux aromatiques déficients en électrons, des essais ont été réalisés sur des pyridines. Ils ont ainsi pu montré que l'addition pouvait être réalisée à la fois sur les positions *ipso* et *ortho* du noyau pyridinique, sans que toutefois la régiosélectivité de la réaction ne soit maîtrisée. Dans certains cas, le composé non réaromatisé a également pu être isolé (schéma I-14).

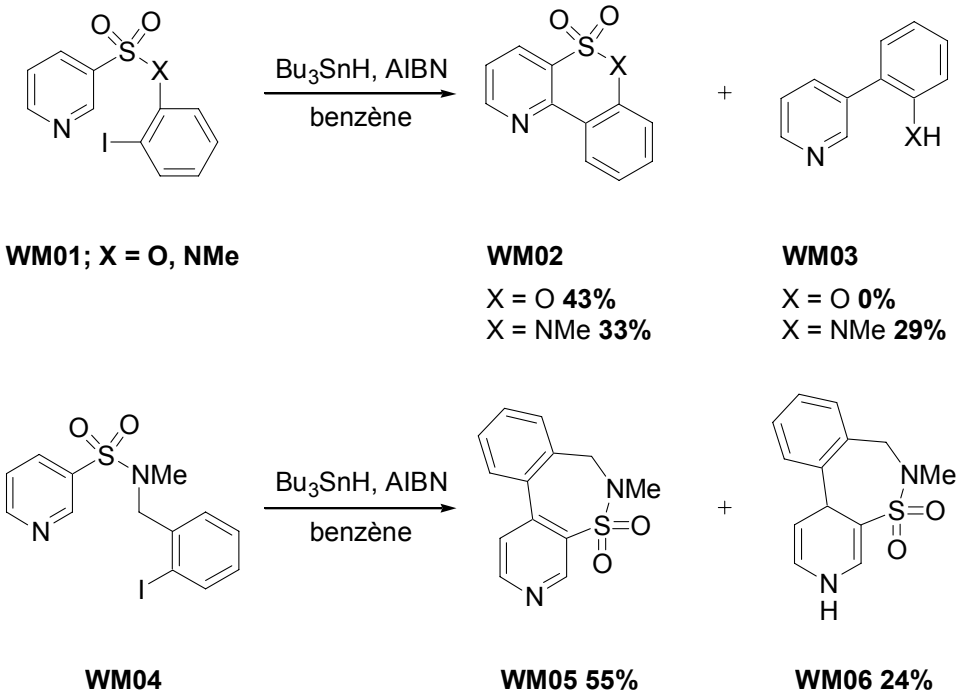


Schéma I-14

[40] (a) Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F.; Morini, G.; Serravalle, M.; Giordano, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4411. (b) Barton, D. H. R.; Garcia, B.; Togo, H.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1327. (c) Hasebe, M.; Kogawa, K.; Tsuchiya, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3887.

[41] (a) Motherwell, W. B.; Pennell, A. M. K.; Ujjainwalla, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1067. (b) De Mata, M. L. E. N.; Motherwell, W. B.; Ujjainwalla, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 141. (c) De Mata, M. L. E. N.; Motherwell, W. B.; Ujjainwalla, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 137.

Suivant le système étudié, la régiosélectivité de l'attaque radicalaire varie. Le composé **WM01** comportant un atome d'oxygène réalise une cyclisation en position *ortho* exclusivement alors que le composé comportant une sulfonamide permet d'obtenir à la fois le cycle à 6 chaînons **WM02** et le produit issu d'une cyclisation de type *ipso* suivie d'un réarrangement et d'une perte de SO_2 pour engendrer le composé **WM03**. A partir du dérivé **WM04**, seuls les composés issus d'une cyclisation de type *ortho* **WM05** et **WM06** sont obtenus.

Cette moins bonne régiosélectivité de l'addition radicalaire sur les pyridines, déjà observée par Abramovitch,[42] entres autres, par rapport à celle des bases protonées, explique probablement la faible popularité de cette réaction.

Plus récemment, l'équipe de Harrowven a également étudié les additions radicalaires intramoléculaires sur les pyridines.[43] La synthèse totale d'un alcaloïde naturel, la toddaquinoline, a ainsi été réalisée et comporte comme étape clé une cyclisation de type *ortho* sur la position 2 de la pyridine. La très bonne régiosélectivité de la réaction a pu être maîtrisée par l'emploi d'un sel de salophène de cobalt (I) à la place de l'hydrure de tributylétain –qui ne permettait d'obtenir qu'un mélange des produits issus de la cyclisation sur les positions 2 et 4 de la pyridine– (schéma I-15).

---

[42] (a) Abramovitch, R. A. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 2273. (b) Abramovitch, R. A.; Saha, M. *J. Chem. Soc. B, Phys. Org.* **1966**, *8*, 733.

[43] (a) Pour une brève revue sur les travaux réalisés, voir : Harrowven, D. C.; Sutton, B. J.; Coulton, S. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4047. (b) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Blumire, N. J.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4447; (c) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Blumire, N. J.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6681; (d) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5875.

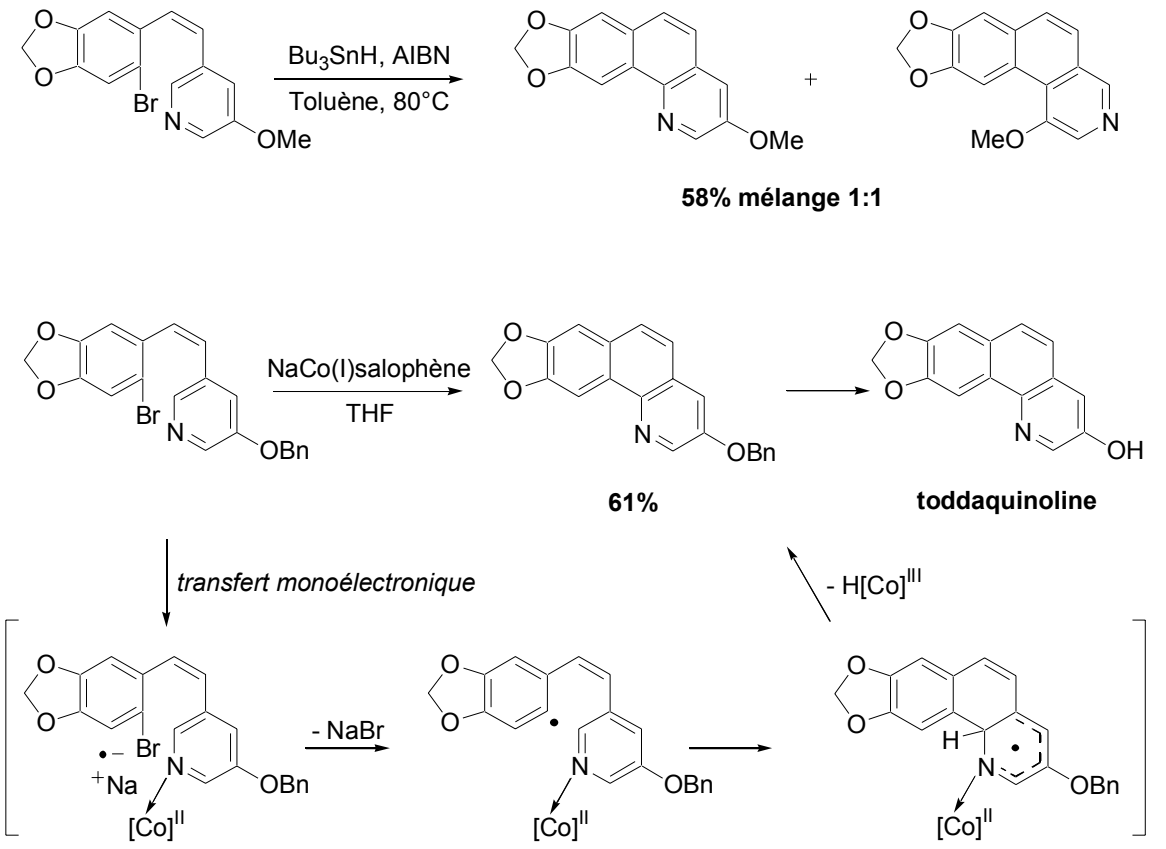


Schéma I-15

Les auteurs expliquent cette bonne régiosélectivité par le caractère acide de Lewis du complexe de cobalt, qui augmente le caractère électrophile de la position 2 de la pyridine et l'active donc envers l'attaque du radical aryle.

Dans d'autres études, les mêmes auteurs ont montré que l'addition radicalaire sur les pyridines est en général efficace mais que la nature et la position de la chaîne reliant les deux noyaux aromatiques influent beaucoup sur la vitesse ainsi que la régiosélectivité de la réaction (schéma I-16).[44]

[44] Harrowven, D. C.; Sutton, B. J.; Coulton, S. *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 9061.

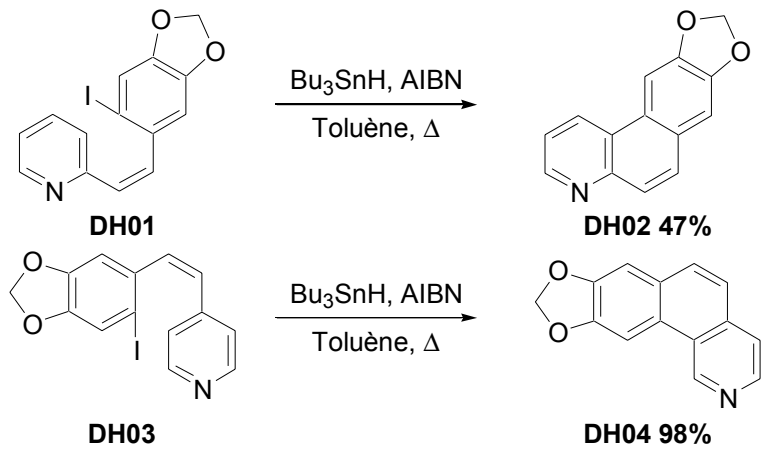


Schéma I-16

Ainsi, un résultat assez intéressant obtenu par les auteurs mais malheureusement non commenté concerne la différence de réactivité obtenue à partir des précurseurs radicalaires **DH01** et **DH03**. En effet, les deux radicaux n'ont, *a priori*, d'autre choix que de cycliser sur la position 3 de la pyridine et cependant, les rendements des deux réactions varient du simple au double.

Depuis ces travaux, les groupes de Aldabbagh,[45] de Alvarez-Builla,[46] et de Crich[47] ont étudié l'efficacité et la régiosélectivité de l'addition intermoléculaire de radicaux aryles sur des pyridines pour la préparation d'hétérobiaryles. Une tentative de rationalisation de la régiosélectivité de la réaction en comparaison avec celle observée dans le cas des pyridines protonées est évoquée mais elle reste très peu généralisable.

Ces quelques travaux, concernant les additions radicalaires sur les pyridines montrent combien il reste à faire dans ce domaine où les résultats obtenus peinent à être expliqués. Il peut néanmoins être présagé qu'une combinaison subtile des facteurs cinétiques, stéréoélectroniques et conformationnels influence le cours des réactions radicalaires et qu'une rationalisation trop simpliste des résultats ne peut être tirée sur la base de ces quelques expériences.

Au cours de la première partie de ma thèse, les résultats obtenus lors de réactions radicalaires intramoléculaires sur les pyridines seront exposés et nous verrons dans quelle mesure ils viennent compléter les différentes études qui ont été menées jusqu'alors. La seconde partie de ma thèse concernera essentiellement une application de la chimie radicalaire des xanthates ainsi que l'étude d'un nouveau réarrangement.

---

[45] McLoughlin, P. T. F.; Clyne, M. A.; Aldabbagh, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8065.
[46] Núñez, A.; Sánchez, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6217.
[47] Crich, D.; Patel, M. *Heterocycles* **2004**, *64*, 499.

Première Partie : Synthèse d'hétérocycles variés par voie radicalaire

La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe s'est avérée être, à bien des égards, une nouvelle méthodologie très puissante pour la formation de liaisons carbone-carbone. L'utilisation de cette chimie pour les cyclisations sur des composés aromatiques constitue un axe de recherche du laboratoire depuis plusieurs années.[23a] Ces travaux ont permis de mettre au point des synthèses efficaces de divers composés de structures variées extrêmement intéressants pour la chimie médicinale (tétralones, naphtalènes, indanes, indolines, indoles, dihydroisoquinolones, benzazépinones, etc...) et difficilement accessibles à l'aide d'autres méthodes radicalaires.

Aussi, l'objectif de cette thèse a été d'étendre le champ d'application de cette approche en examinant les types de pharmacophores dérivés de pyridine compatibles avec cette technique. Un accent particulier a été mis sur l'accès à des structures azotées polycycliques originales, pénibles à produire par les voies classiques.

Le premier exemple d'utilisation des xanthates pour faire une cyclisation sur une pyridine a été réalisé au laboratoire par Béatrice Sire (Schéma II-1).[27]

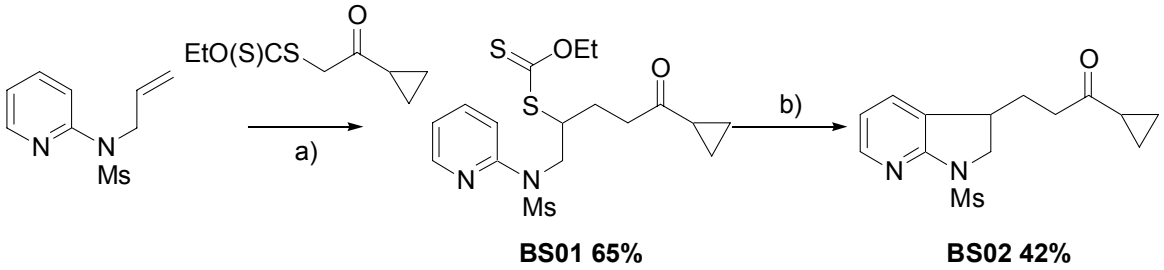


Schéma 1 (a) peroxyde de dilauroyle (substoech.), DCE, reflux. (b) peroxyde de dilauroyle (stoech.), DCE, reflux.

Selon une séquence d'addition intermoléculaire suivie d'une cyclisation sur l'aromatique, l'azaindoline **BS02** est obtenue avec un rendement de 42%. Ce premier résultat s'est révélé très encourageant, compte tenu de la présence d'un azote nucléophile dans le milieu susceptible de favoriser la dégradation du xanthate de départ. Aussi, dans cette première partie, nous allons présenter les résultats obtenus lors des cyclisations radicalaires de xanthates sur des pyridines pour former des azapyridines bicycliques. Une nouvelle synthèse d'azaoxindoles, d'azaindolines, de tétrahydronaphtyridines, de dihydronaphtyridinones et enfin de tétrahydropyridoazépinones sera présentée puis nous discuterons des modifications ultérieures réalisées sur les composés préparés.

II. Synthèse des azaoxindoles

Introduction

Les azaoxindoles (ou pyrrolopyridinones) tout comme les azaindolines, font partie des composés alcaloïdiques possédant des propriétés pharmaceutiques intéressantes. De structure analogue aux azaindoles, les azaoxindoles et azaindolines sont souvent préparés par des réactions d'interconversion, soit par oxydation soit par réduction (figure II-1). Mais ils peuvent également être préparés par des stratégies de synthèse basées sur la construction des liaisons (N)-Ar, (C)-Ar et amide à partir de précurseurs acycliques.

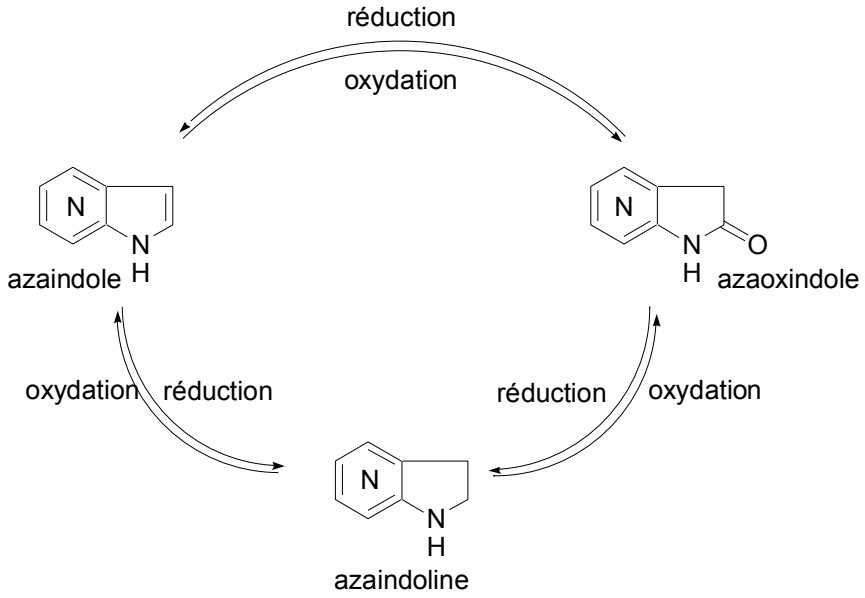


Figure II-1 *Relation structurale entre azaindole, azaoxindole et azaindoline*

Les 7-azaindoles sont les analogues à un atome d'azote des systèmes indoliques les plus étudiés.[48] La substitution de l'atome de carbone C-7 des indoles par un atome d'azote d'hybridation sp^2 permet d'avoir un système rigide de trois atomes, contenant un donneur et un accepteur de liaison hydrogène. D'autre part, la basicité introduite par l'atome d'azote peut modifier de manière considérable les propriétés pharmacologiques de pharmacophores indoliques connus, ce qui a entraîné la synthèse massive de ces analogues.

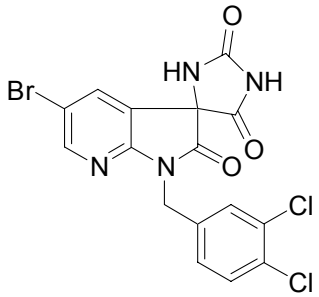
Comparativement, les azaoxindoles sont virtuellement inexistants, bien que ces dernières années on a pu voir l'émergence de composés potentiellement actifs.[49] On peut

---

[48] Revue sur les 7-azaindoles : Mérour, J.-Y.; Joseph, B. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 471.

[49] (a) Cheung, M.; Hunter III, R. N.; Peel, M. R.; Lackey, K. E. *Heterocyles* **2001**, *55,* 1583 et références citées. (b) Ting, P. C.; Kaminski, J. J.; Sherlock, M. H.; Tom, W. C.; Lee, J. F.; Bryant, R. W.; Watnick, A. S.; McPhail, A. T. *J. Med. Chem.* **1990**, *33,* 2697. (c) Kumar, V.; Dority, J. A.; Bacon, E. R.; Singh, B.; Lesher, G. Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *25,* 6995. (d) Adams, C; Aldous, D.J., Amendola, S.; Bamborough, P.; Bright, C.; Crowe, S.; Eastwood, P.; Fenton, G.; Foster, M.; Harrison, T. K. P.; King, S.; Lai, J.; Lawrence, C.; Letallec, J. P.; McCarthy, C.; Moorcroft, N.; Page, K.; Rao, S.; Redford, J.; Sadiq, S.; Smith, K.; Souness,

notamment citer la découverte du CP-75,998,[50] antagoniste du peptide responsable de la sécrétion de la gastrine (figure II-2).



CP-75,998

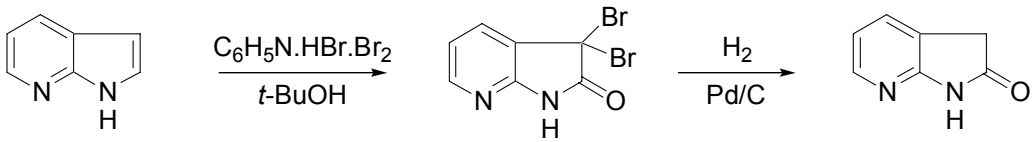
Figure II-2

Cependant, les différentes voies de synthèse de ces composés restent limitées et peu générales, ce que l'on va découvrir dans la partie suivante. Toutes s'inspirent largement des synthèses d'oxindoles.

A. Les azaoxindoles, principales méthodes de synthèse

1. Par oxydation de l'azaindole

La conversion d'un azaindole en azaoxindole est une méthode très attrayante et facile à mettre en oeuvre. Le premier exemple a été réalisé chez Pfizer par Marfat[51] dans les années 80. Il utilise le bromure de pyridinium perbromure pour oxyder le 7-azaindole en 3,3-dibromo-7-azaoxindole dont l'hydrogénation fournit le 7-azaoxindole **AM01** avec un bon rendement (schéma II-1).



AM01 86%

Schéma II-1

J. E.; Thurairatnam, S.; Vine, M.; Wyman, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3105. (e) Wood, E. R.; Kuyper, L.; Petrov, K. G.; Hunter III, R. N.; Harris, P. A.; Lackey, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 953.

[50] Valentine, J. J.; Nakanishi, S.; Hageman, D. L.; Snider, R. M.; Spencer, R. W.; Vinick, F. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 333.

[51] Marfat, A.; Carta, M. P. *Tetrahedron Lett.,* **1987**, *28,* 4027.

L'agent de bromation peut être substitué dans certains cas par Br_2[52] ou le NBS. [49d] Néanmoins, les conditions acides de la réaction ne sont pas compatibles avec tous les composés. D'autre part, cette route nécessite la disponibilité des azaindoles de départ, qui sont beaucoup plus onéreux que leurs analogues benzéniques.

2. *Via* un réarrangement d'acylpyridylhydrazine

Parmi les réactions permettant la préparation d'oxindoles, peu se sont révélées transposables au noyau pyridinique. Un exemple a d'ailleurs été décrit par le groupe de Ficken[53] dans les années 60 à partir de la *N*-acylpyridylhydrazine **GF01** (schéma II-2).

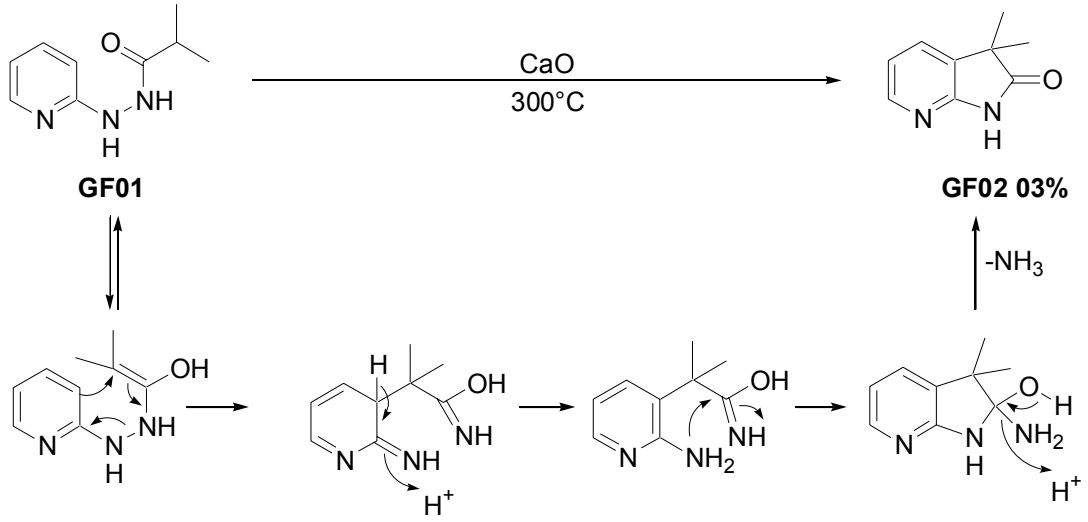


Schéma II-2

Le réarrangement intramoléculaire est apparenté à celui de type Fischer pour la synthèse d'indoles avec l'élimination d'ammoniac en fin de réaction. La réaction, dont le rendement est médiocre, se fait à très haute température, ce qui n'offre à cette méthode que peu de perspectives.

3. *Via* la formation de la liaison (N)-Ar

Peu d'exemples dans la littérature relatent la préparation des azaoxindoles *via* la création de la liaison azote-carbone aromatique. Les deux seuls cas rapportés concernent des réactions inattendues. A la fin des années 70, le groupe de Barker s'intéressait aux réactions de cycloadditions dipolaires de pyridine-*N*-imines.[54] Il a alors été découvert que

[52] Préparation d'un dérivé de type 7-azaoxindole : voir référence 49e.
Préparation du 5-azaoxindole : Robinson, R. P.; Donahue, K. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4805.
[53] Ficken, G. E.; Kendall, J. D. *J.Chem. Soc.* **1961**, 747.
[54] Barker, M. W.; McHenry, W. E. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1175.

l'addition de triarylcétènimines sur les pyridine-*N*-imines conduit à la formation d'un adduit de structure **MB01** dont l'hydrolyse acide fournit le dérivé de type 4-azaoxindole **MB02** (schéma II-3).

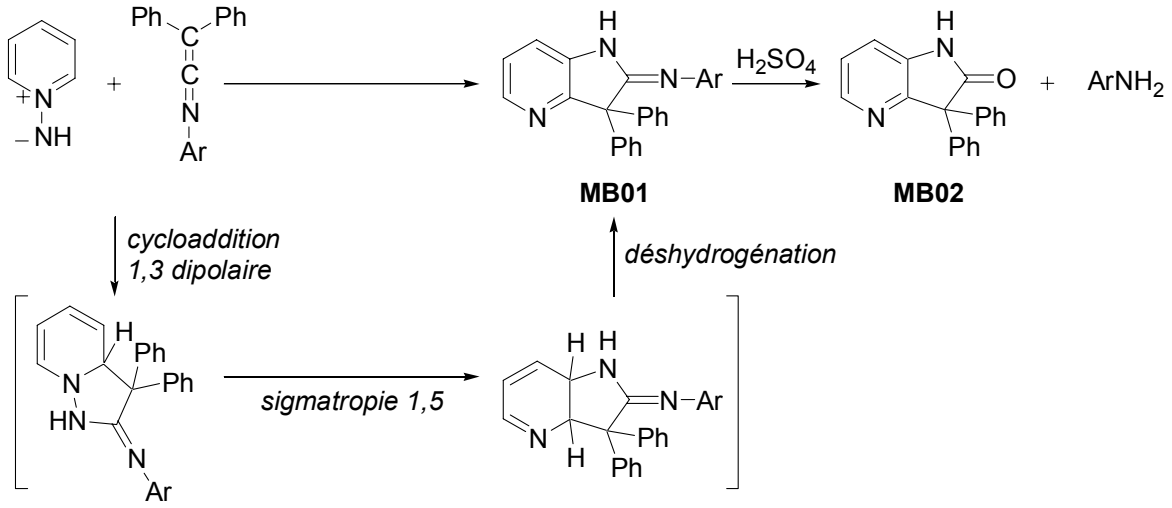


Schéma II-3

Les auteurs attribuent cette transformation à une sigmatropie 1,5 survenant après la cycloaddition, suivie d'une déshydrogénation pour réaromatiser le système.

Le second exemple de préparation d'azaoxindole par formation de liaison azote-carbone aromatique est apparu récemment dans la littérature.[55] Il provient également d'une réaction inattendue représentée dans le schéma II-4.

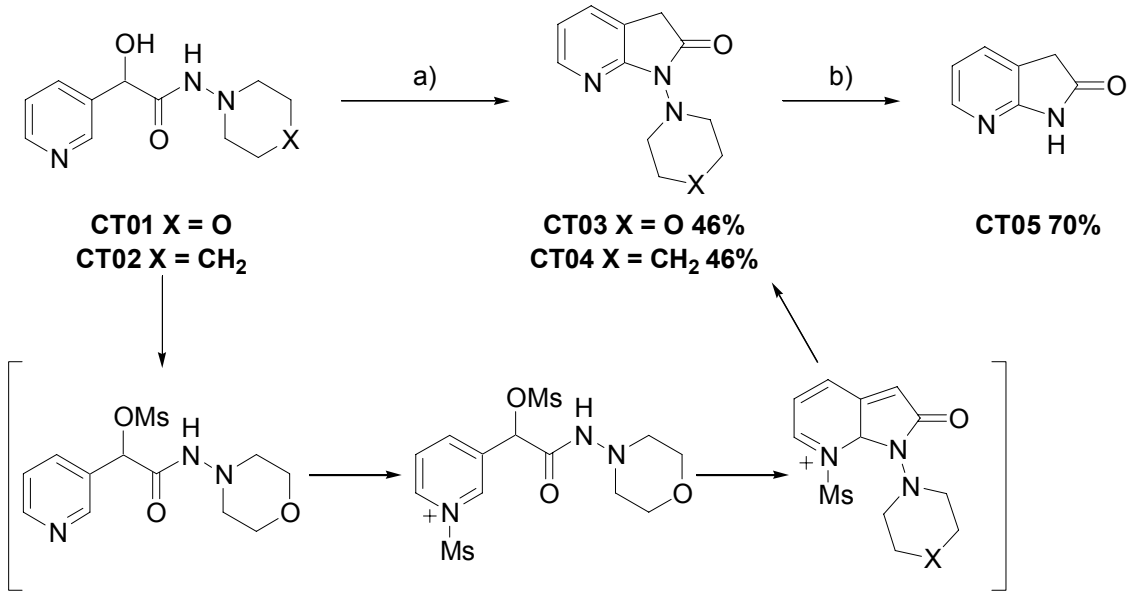


Schéma II-4 a) MsCl ou Ms_2O en excès, NEt_3, DCM. b) Li, NH_3.

[55] Teleha, C. A.; Greenberg, R. A.; Chorvat, R. J. *J. Heterocyclic Chem*. **1998**, *35*, 145.

Le mécanisme proposé par les auteurs fait état de la formation du groupe partant de type mésylate à partir de l'alcool secondaire puis d'une activation du noyau pyridinique pour permettre l'attaque nucléophile de l'hydrazide. Celle-ci est alors suivie d'une réaromatisation du noyau pour obtenir les composés **CT03** et **CT04**. Ces composés, traités par du lithium dans l'ammoniac permettent d'obtenir le 7-azaoxindole **CT05**.

Ces méthodes, bien qu'originales, n'ont pas été étudiées davantage et restent peu généralisables ne serait-ce qu'en raison de la complexité des précurseurs.

4. *Via* la formation de la liaison (C)-Ar

Tout comme la préparation d'azaoxindoles *via* la formation de la liaison (N)-Ar, peu d'exemples correspondent à la formation de la liaison (C)-Ar.

Le premier exemple utilise la méthodologie de photostimulation des anions des α-chloroacétanilides pour la préparation d'oxindoles développée par le groupe de Wolfe dans les années 80 (schéma II-5).[56]

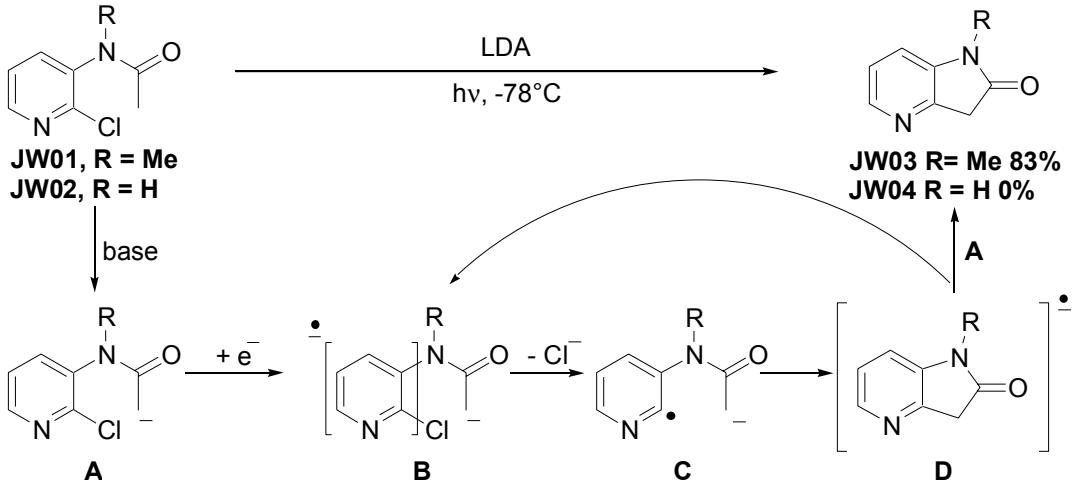


Schéma II-5 *Mécanisme de la SN_{R1} intramoléculaire proposé par les auteurs*

Après déprotonation du composé **JW01** par le LDA, l'anion **A** est soumis à un rayonnement pour fournir le 4-azaoxindole **JW03** avec un bon rendement de 83%. Les auteurs proposent pour cette réaction un mécanisme selon lequel une substitution nucléophile radicalaire intramoléculaire de premier ordre (SN_{R1}) a lieu après la déprotonation. Le dérivé non substitué sur l'atome d'azote en revanche, ne permet pas d'obtenir l'azaoxindole correspondant, du fait de la conformation *s-trans* de l'amide (*vide infra*). Cependant, malgré l'aspect plutôt prometteur de la méthode, elle n'a pas été

[56] (a) Wolfe, J. F.; Sleevi, M. C.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980,** *102*, 3646.(b) Goehring, R. R.; Sachdeva, Y. P.; Pisipati, J. S.; Sleevi, M. C.; Wolfe, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 435.

appliquée, à notre connaissance, à d'autres pyridines, et ses limitations restent à déterminer.

Dans les années 90, le groupe de Beugelmans a également étudié les réactions intermoléculaires photostimulées de type SN_{R1} sur des chloropyridines substituées par un groupement trifluorométhyle (schéma II-6).[57] Au cours de leur étude sur la réactivité des radicaux trifluorométhylpyridyles, une cyclisation spontanée en milieu fortement alcalin a permis d'obtenir un dérivé de type 7-azaoxindole **RB02** à partir de l'aminopyridine **RB01**.

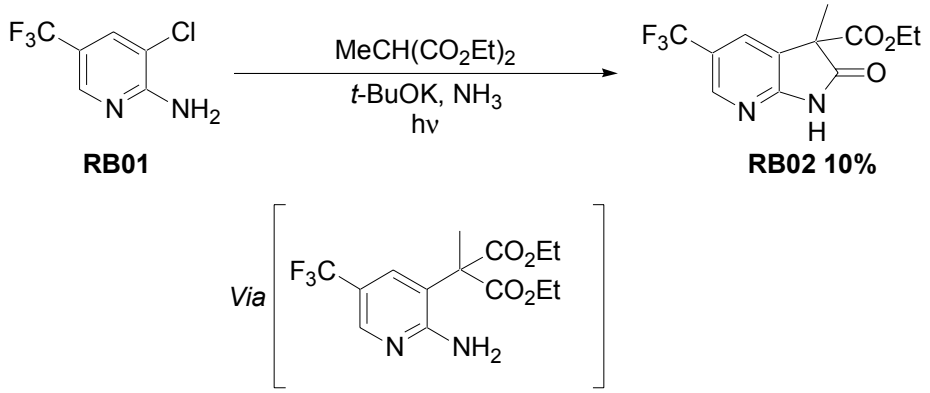


Schéma II-6

Malgré la présence du groupement trifluorométhyle sur l'aromatique, la SN_{R1} intermoléculaire n'est pas très efficace avec ce nucléophile et l'azaoxindole **RB02** n'est obtenu qu'avec 10% de rendement. D'autre part, la réaction semble peu généralisable.

5. *Via* la formation de la liaison amide

La première synthèse d'azaoxindole rapportée dans la littérature a été réalisée dans les années 40[58] et a pour produit de départ le composé **EK01** (schéma II-7).

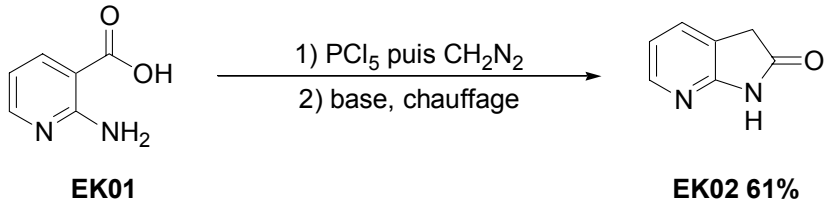


Schéma II-7 *Première synthèse d'azaoxindole de la littérature*

Cette réaction provient d'un réarrangement de Arndt-Eistert pour obtenir l'azaoxindole **EK02** avec un bon rendement. Néanmoins, les conditions opératoires de ce type de réaction sont assez drastiques, dont un chauffage prolongé en milieu basique

[57] Beugelmans, R.; Chastanet, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7883.
[58] Kägi, H. *Helv. Chim. Acta* **1941**, 141E.

auquel bon nombre de groupes fonctionnels élaborés ne peuvent résister, limitant ainsi son utilisation.

Depuis, la méthode la plus généralement employée pour la synthèse de ces composés repose sur la condensation d'une aminopyridine de type **A** sur une chaîne latérale possédant un groupement carbonyle (schéma II-8). Le nouveau cycle est crée lors de la formation de la liaison peptidique.

Schéma II-8

L'équipe de Robison a en premier tiré profit de cette réaction dans les années 50, pour la préparation d'un 7-azaoxindole.[59]

Depuis, des conditions ont été mises au point pour la préparation de dérivés de type 4-azaoxindole[60] et 6-azaoxindole[61] suivant la même méthode. Cette voie de synthèse reste cependant non généralisable du fait de la faible disponibilité des produits de départ et de la versatilité de la réaction.

6. Par métallation

L'une des méthodes actuelles les plus prometteuses pour la synthèse des azaoxindoles utilise une carbonylation du dianion de dérivés de type *N*-pivaloyl aminopyridines. Les études de Turner[62] ont montré que la protection de l'amine par le groupement pivaloyle permet d'effectuer une métallation *ortho*-dirigée des aminopyridines (schéma II-9). Le dianion formé est alors piégé par un électrophile afin d'obtenir la substitution du noyau pyridinique.

---

[59] Okuda, S.; Robison, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81,* 740.
[60] (a) Finch, N.; Robison, M. M.; Valerio, M. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37*,* 51. (b) Daisley, R. W.; Hanbali, J. R. *Synth. Commun.* **1975,** *5*, 53. (c) Robinson, R. P.; Donahue, K. M.; Son, P. S.; Wagy, S. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 287.
[61] (a) Clark, B. A. J.; El-Bakoush, M. M. S.; Parrick, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1531. (b) Daisley, R. W.; Hanbali, J. R. *Synth. Commun.* **1981,** *11*, 743. (c) Daisley, R. W.; Hanbali, J. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 999.
[62] Turner, J. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48,* 3401.

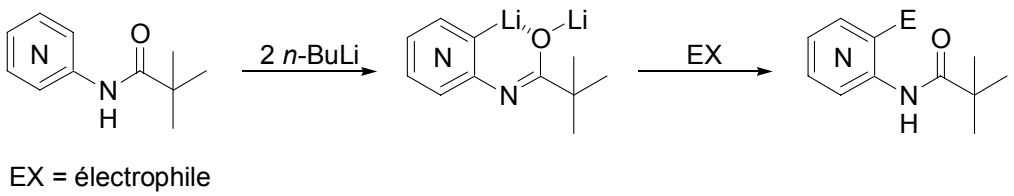


Schéma II-9 *Ortho-lithiation de N-Pivaloylaminopyridines*

Cette méthode donne de bons résultats dans le cas des 2 et 4-aminopyridines mais reste peu efficace dans le cas des 3-aminopyridines pour lesquelles des réactions parasites sont en compétition. Elle a néanmoins été utilisée avec succès par l'équipe de Smith qui a utilisé le monoxide de carbone comme piège électrophile sur les aminopyridines **KS01** et **KS03** (schéma II-10).[63]

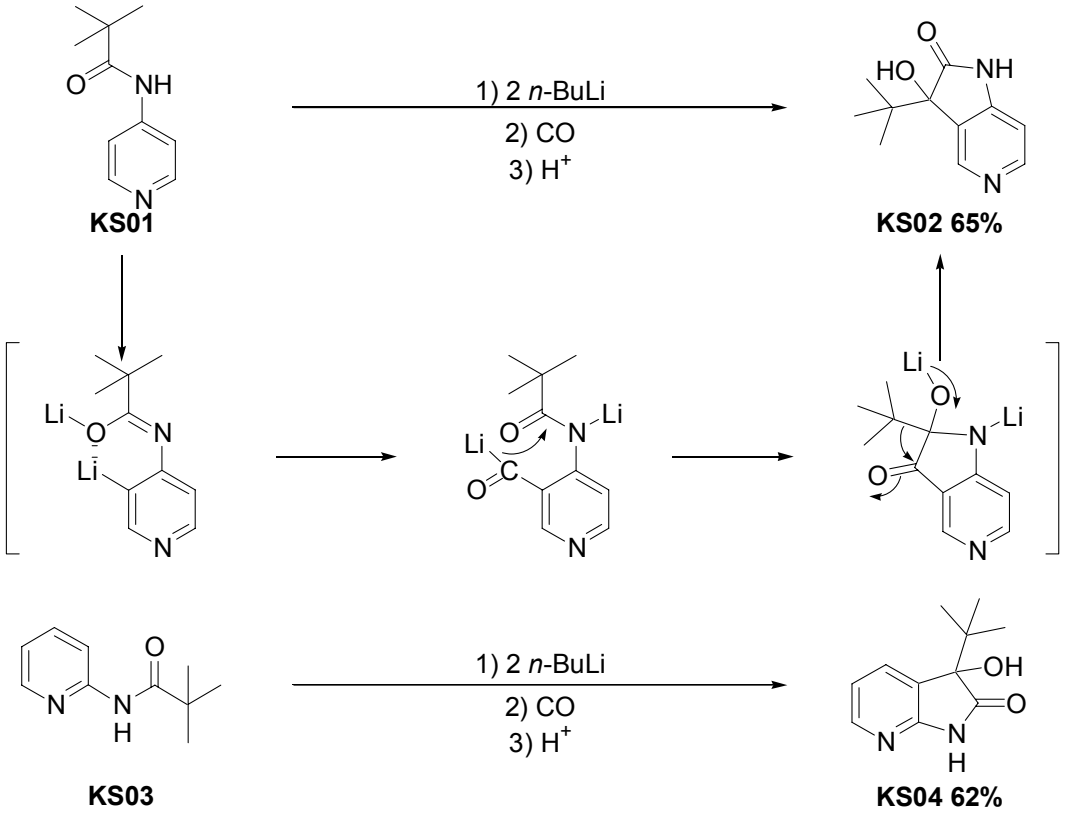


Schéma II-10

L'utilisation d'aminopyridines substituées en position *ortho* par un groupement méthyle a également permis d'obtenir des 5-azaoxindoles[64] et des 7-azaoxindoles[49a,64] *via* la formation de dianions.

[63] Smith, K.; El-Hiti, G. A.; Pritchard, G. J., Hamilton, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* **1999**, 2299-2303.
[64] Préparation d'un 5-azaoxindole et d'un 7-azaoxindole, mais les rendements ne sont pas indiqués : Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. *Heterocycles* **1994**, *37*, 701.

Un exemple récent rapporté par le groupe de Tacconi[65] utilise cette voie de synthèse pour la formation du 6-azaoxindole **GF02** (schéma II-11).

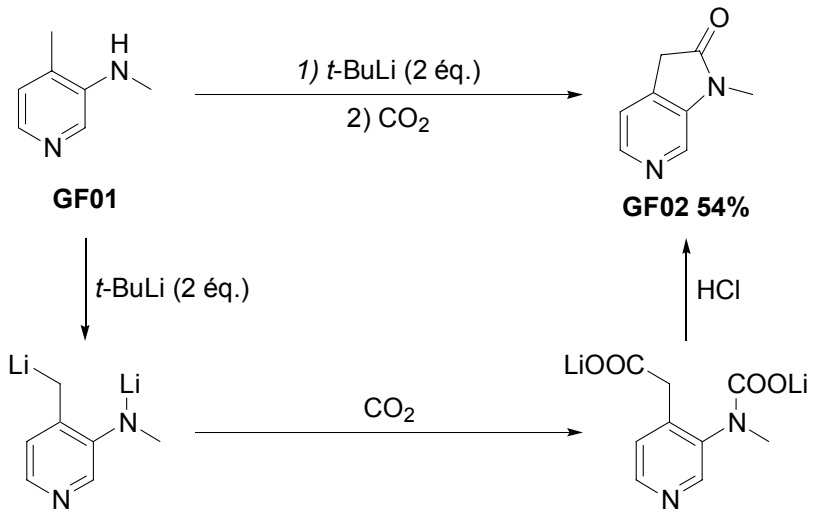


Schéma II-11

Le premier équivalent de base fournit l'anion de l'amine, ce qui permet la déprotonation dirigée du groupement méthyle par le second équivalent de base. Le dianion est alors piégé par le dioxyde de carbone et l'hydrolyse acide permet la cyclisation pour former l'azaoxindole. Cette méthode est efficace mais peu généralisable car les produits de départs ne sont pas aisément accessibles.

Après avoir fait l'inventaire des principales stratégies permettant d'obtenir des dérivés de type azaoxindole, on comprend mieux l'intérêt que ces molécules offrent du point de vue synthétique. En effet, toutes ces méthodes manquent de flexibilité et de généralité, ce qui a limité la découverte et l'exploitation de ces structures. Il a ainsi semblé plus qu'approprié de mettre au point une voie d'accès rapide et générale aux azaoxindoles. La chimie radicalaire des xanthates s'étant révélée fort efficace pour effectuer des cyclisations radicalaires sur toutes sortes d'aromatiques, notamment pour la synthèse d'oxindoles,[23a] nous avons voulu transposer la méthodologie développée précédemment au laboratoire à la préparation d'azaoxindoles.

[65] Faita, G.; Pozzi, G.; Righetti, P. P.; Tacconi, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, *124*, 437.

B. Nouvel accès aux azaoxindoles par les xanthates

La possibilité d'effectuer une cyclisation radicalaire sur les noyaux aromatiques au moyen des xanthates a été découverte fortuitement il y a quelques années au laboratoire par J. E. Forbes (schéma II-12). Lors du traitement dans des conditions radicalaires de cyclisation intramoléculaire du xanthate **JF01**, en plus du γ-lactame **JF02** attendu, des traces de l'oxindole **JF03** ont été détectées.

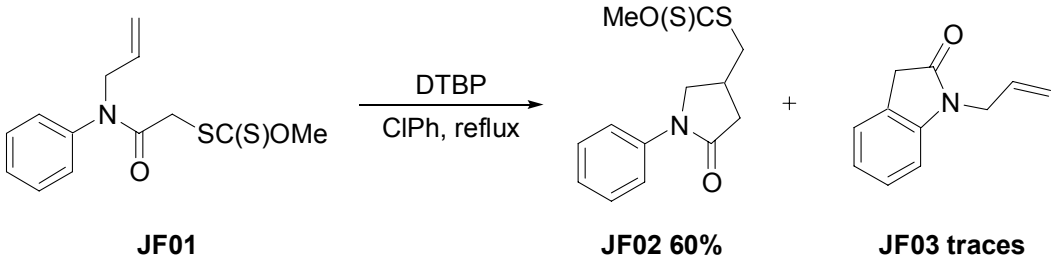


Schéma II-12 *Première cyclisation radicalaire sur un aromatique à l'aide d'un xanthate*

Forts de la découverte du potentiel qu'offrent les xanthates par rapport aux autres méthodes radicalaires dans la cyclisation sur les noyaux aromatiques, des études plus poussées sur ces réactions ont été menées au laboratoire et dans d'autres groupes. Elles ont abouti à une meilleure compréhension des possibilités et limitations de cette méthode. Aussi, c'est dans cette optique que ce travail de thèse sur les pyridines s'inscrit.

Tout comme pour les oxindoles, les azaoxindoles pourraient provenir d'une cyclisation radicalaire sur une pyridine d'un radical issu d'un xanthate (schéma II-13).

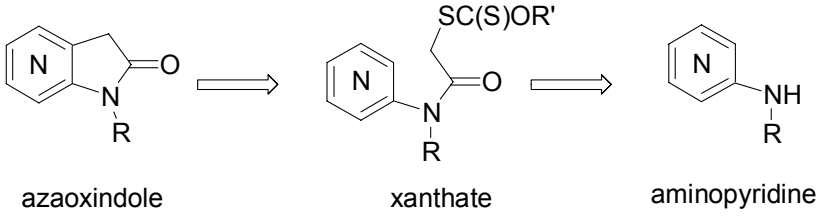


Schéma II-13 *Analyse rétrosynthétique*

Le xanthate de départ pourrait à son tour être simplement synthétisé à partir d'une aminopyridine par acylation.

Notre stratégie a donc été appliquée à différentes aminopyridines. Les résultats seront présentés selon la position occupée par l'amine sur la pyridine.

1. Au départ de 2-aminopyridines

La première aminopyridine qui a été choisie pour tester la cyclisation radicalaire est la *N*-benzyl-2-aminopyridine commerciale. Celle-ci contient un groupement benzyle sur l'atome d'azote exocyclique, ce qui permet d'envisager une déprotection ultérieure relativement facile. Cependant, lors des différentes tentatives effectuées afin de préparer le chloroacétamide **II-01**, le seul produit isolé après réaction entre l'aminopyridine et le chlorure de chloroacétyle correspond à la bétaïne **II-02** (schéma II-14).

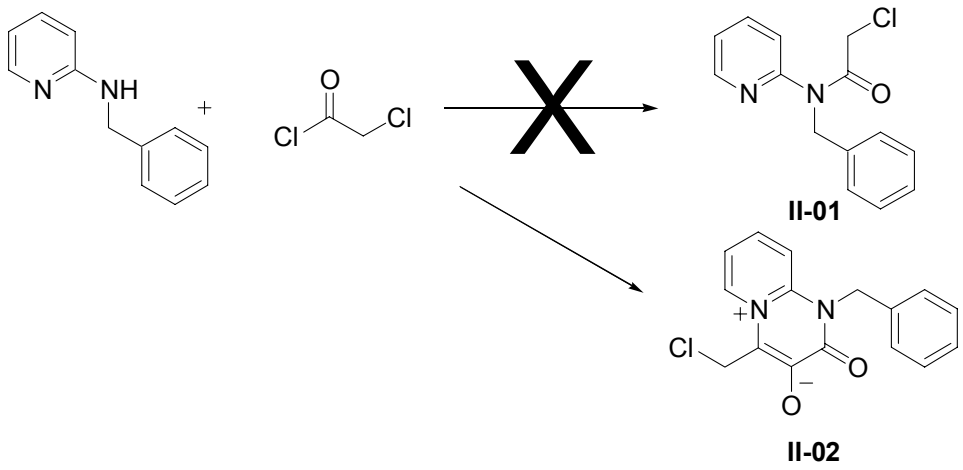


Schéma II-14

La bétaïne **II-02** ainsi que cette réactivité particulière des 2-aminopyridines substituées ont précédemment été décrits dans la littérature.[66] La nucléophilie probablement similaire des deux atomes d'azote de la molécule permet d'expliquer ce phénomène. Le mécanisme proposé pour cette transformation est indiqué dans le schéma II-15.

[66] Hulinska, H.; Budesinsky, M.; Holubek, J.; Matousova, O.; Frycova, H.; Protiva, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, *54,* 1376.

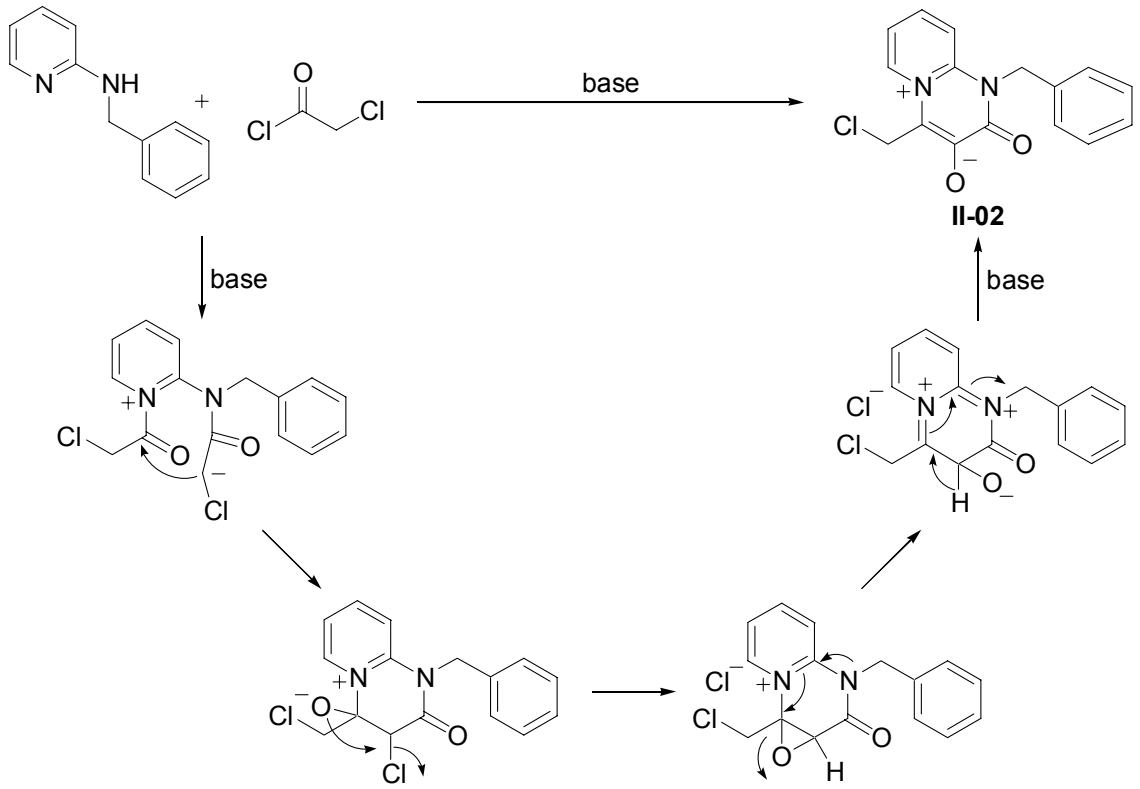


Schéma II-15 *Mécanisme proposé pour la formation de la bétaïne*

Après l'acylation des deux atomes d'azote, une condensation intramoléculaire des α-chloroacétamides suivie d'une époxidation et d'une élimination permettent d'obtenir la bétaïne. Celle-ci s'est révélée assez stable puisqu'elle est isolée après chromatographie sur gel de silice.

La bétaïne obtenue, le xanthate désiré n'est plus accessible. Aussi, il a été nécessaire de trouver un moyen d'éviter cette réaction non désirée. Notre choix s'est donc dirigé vers l'utilisation d'aminopyridines substituées en position 6 par un atome de chlore. En effet, en plus d'induire une gêne stérique autour de l'atome d'azote endocyclique, l'atome de chlore, par son caractère inductif attracteur, permet de diminuer la nucléophilie de la pyridine. D'autre part, l'introduction d'un halogène sur la pyridine procure un autre grand avantage : il permet d'envisager des fonctionnalisations ultérieures variées sur cette position (couplage à l'aide des métaux, substitution nucléophile aromatique, réduction…).

La partie qui va suivre concerne donc la préparation des xanthates de départ à partir de 2-amino-6-chloropyridines ainsi que les réactions radicalaires réalisées.

a. Préparation des précurseurs radicalaires : influence des substituants sur l'atome d'azote

• ***Préparation des 2-amino-6-chloropyridines***

Les 2-amino-6-chloropyridines de type **A** sont des composés aisément accessibles par substitution nucléophile aromatique de la 2,6-dichloropyridine, composé commercial et très bon marché, et de la 2,4,6-trichloropyridine (aisément préparée à partir de la précédente[67]) (schéma II-16).

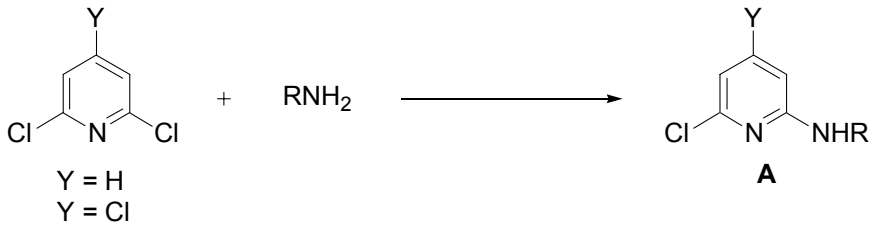


Schéma II-16 *Substitution nucléophile aromatique des 2,6-dichloropyridines*

Cependant, lors des premiers essais, le chauffage de la 2,6-dichloropyridine au reflux de la cyclopropylamine (10 équivalents) pendant 2 jours, n'a permis d'obtenir la 2-(*N*-cyclopropylamino)-6-chloropyridine qu'avec un faible rendement de 11%. Lorsque la *n*-butylamine est utilisée comme nucléophile, le rendement est alors de 74% après 9 heures de reflux. Ceci est aisément expliqué par la différence entre les températures d'ébullition des deux amines et leur encombrement. Aussi, l'utilisation de la très encombrée *t*-butylamine dans ces conditions n'a jamais permis d'obtenir le produit de substitution. Afin d'améliorer les rendements obtenus, certaines substitutions ont donc été réalisées dans des tubes scellés chauffés dans un four. Les résultats obtenus figurent dans le tableau II-1 suivant.

R	Y	Quantité (éq.)	Méthode	Durée	Produit **A**
benzyl	H	2	Reflux	3 jours	**II-03 50%**
n-butyl	H	10	Reflux	9 h	**II-04 74%**
		8	Tube scellé 140°C	18 h	**II-04 93%**

[67] D'Andrea, S. V.; Bonner, D.; Bronson, J. J.; Clark, J.; Denbleyker, K.; Fung-Tomc, J.; Hoeft, S. E.; Hudyma, T. W.; Matiskella, J. D.; Miller, R. F.; Misco, P. F.; Pucci, M.; Sterzycki, R.; Tsai, Y.; Ueda, Y.; Wichtowski, J. A.; Singh, J.; Kissick, T. P.; North, J. T.; Pullockaran, A.; Humora, M.; Boyhan, B.; Vu, T.; Fritz, A.; Heikes, J.; Fox, R.; Godfrey, J. D.; Perrone, R.; Kaplan, M.; Kronenthal, D.; Mueller, R. H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5687.

-$(CH_2)_2S$(*p*-ClPh)	H	2	Tube scellé 150°C	63 h	**II-05 60%**
cyclopropyl	H	10	Reflux	53 h	**II-06 11%**
		8	Tube scellé 150°C	20 h	**II-06 76%***
t-butyl	H	3	Tube scellé 120°C	32 h	**II-07 05%****
		6	Tube scellé 180°C	4 jours	**II-07 >98%**
n-butyl	Cl	10	Reflux	19 h	**II-08 37%**
t-butyl	Cl	10	Tube scellé 180°C	64 h	**II-09 75%**

Tableau II-1 (*) conversion quantitative mais explosion du tube lors de son ouverture. (**) conversion déterminée par RMN du proton.

Malgré les températures élevées employées, il est intéressant de noter que les réactions en tube scellé ont fourni les produits avec de bons, voire de très bons rendements. Il faut également préciser qu'il n'a jamais été observé de disubstitution du noyau pyridinique. En effet, l'aminopyridine monosubstituée est moins réactive avec les amines utilisées que le produit de départ.

On peut remarquer que la substitution nucléophile est régiosélective, puisque lors de l'utilisation de la 2,4,6-trichloropyridine, il n'a jamais été observé de substitution de l'atome de chlore se trouvant en position 4. Dans le cas du *n*-butyle (composé **II-08**), le rendement n'a pas été optimisé et la réalisation de cette réaction en tube scellé à haute température améliorerait plus que probablement ce résultat (d'autant que la réaction avec la *t*-butylamine donne un bon rendement dans ces conditions).

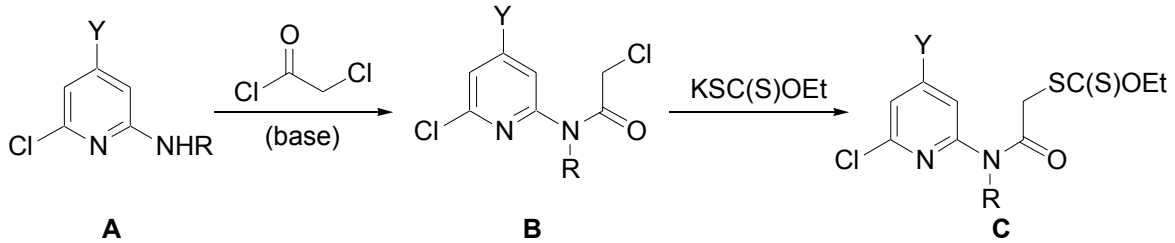
Dans des cas plus délicats, pour lesquels il serait préconisé de ne pas travailler dans de telles conditions, l'emploi de micro-ondes semble être une bonne alternative. Ceci a d'ailleurs été récemment étudié par le groupe de Gawley,[68] mais n'a pas été testé au laboratoire, faute de matériel adéquat.

Les aminopyridines ainsi préparées, les précurseurs radicalaires ont alors été synthétisés puis testés dans des conditions radicalaires de cyclisation.

- ***Préparation des xanthates***

Les xanthates de départ sont préparés très simplement en deux étapes à partir des aminopyridines (schéma II-17).

[68] Narayan, S.; Seelhammer, T.; Gawley, R. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 757.



II-10	R = benzyl, Y = H	**91%**
II-11	R = *n*-butyl, Y = H	**87%**
II-12	R = CH_2CH_2S(*p*-ClPh), Y = H	**87%**
II-13	R = cyclopropyl, Y = H	**64%**
II-14	R = *t*-butyl, Y = H	**88%**
II-15	R = *n*-butyl, Y = Cl	**88%**
II-16	R = *t*-butyl, Y = Cl	**72%**
II-17	R = H, Y = H	**94%**

Schéma II-17 *Préparation des xanthates*

La première étape consiste en une acylation de l'amine aromatique par le chlorure de chloroacétyle. Celle-ci est réalisée en présence de base dans la plupart des cas mais cela n'a pas toujours été nécessaire. L'atome de chlore du composé **B** est ensuite déplacé par un sel de dithiocarbonate, le *O*-éthyl xanthogénate de potassium (commercial). Cette substitution nucléophile est réalisée sur le composé **B** non purifié, et se fait en général dans l'acétone, à température ambiante. Les rendements indiqués pour les deux étapes sont bons voire très bons. Les xanthates obtenus ont alors été traités dans les conditions radicalaires de cyclisation.

- ***Réactions radicalaires de cyclisation***

Les conditions expérimentales standard mises en œuvre lors de cyclisations radicalaires intramoléculaires sur des noyaux aromatiques sont très simples. Il s'agit d'une mise en solution du xanthate dans le chlorobenzène ou le 1,2-dichloroéthane, à une concentration de 0.1 $mol.L^{-1}$, suivie d'un dégazage de la solution par reflux sous atmosphère inerte puis d'une addition séquencée de peroxyde de dilauroyle par portions de 0.02 équivalents (toutes les 20 minutes au reflux du chlorobenzène et 90 minutes dans le 1,2-dichloroéthane). L'avancement de la réaction étant suivi par chromatographie sur couche mince, l'addition d'amorceur est poursuivie jusqu'à la disparition du produit de départ.

⇒ Premier essai : groupement benzyle sur l'atome d'azote exocyclique

A l'issue du traitement du composé **II-10** dans les conditions indiquées précédemment, de nombreux produits se sont formés. Parmi eux, l'acétamide **II-18** a été

obtenu avec un faible rendement (<10%) ainsi que le dimère **II-19** à l'état de traces (schéma II-18).

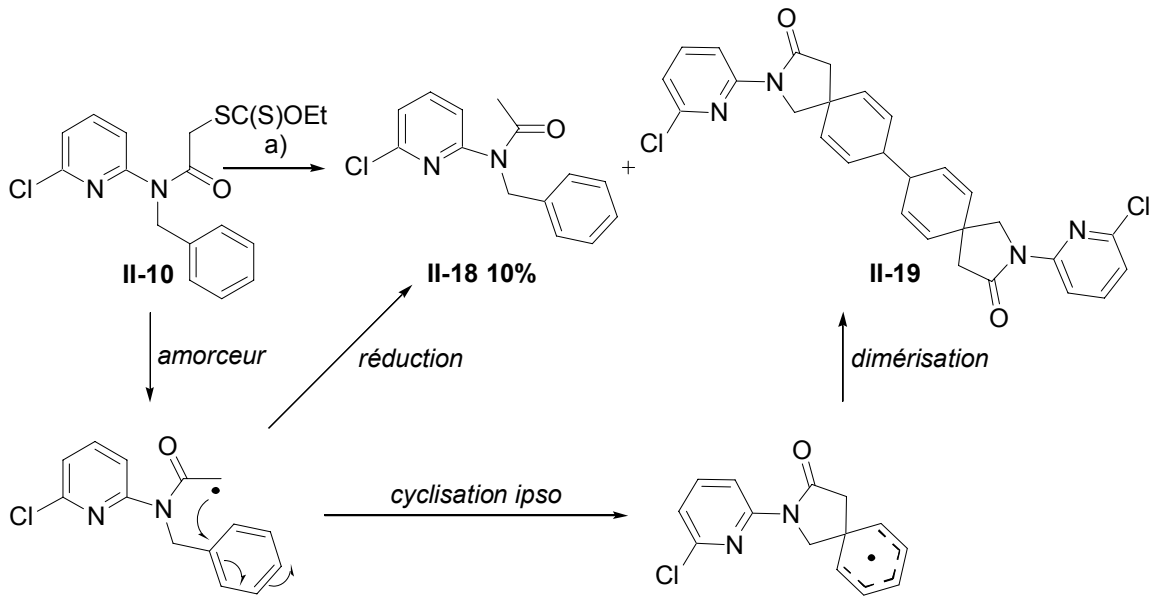


Schéma II-18 a) peroxyde de dilauroyle (1.5 éq.), DCE, reflux

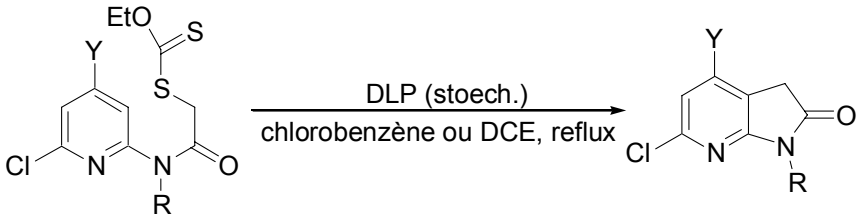
La présence de l'azaoxindole attendu n'est pas exclue parmi les nombreux sous-produits formés, mais malheureusement il est en quantité insuffisante pour être identifié. La présence du dimère **II-19** indique que le groupement benzyle offre de nouvelles possibilités d'addition au radical et même les plus improbables -la dimérisation des radicaux de type cyclohexadiényles n'est pas courante, le système ayant plutôt tendance à se réaromatiser[69] (*cf* chapitre VII)-. De nombreuses réactions en compétition (ayant des constantes de vitesse similaires) empêchent donc le radical initial de fournir l'azaoxindole de manière majoritaire. Lors du travail réalisé au laboratoire sur les analogues benzéniques, Laurent Boiteau avait également observé que la réaction souffrait d'un manque d'efficacité en présence du groupement benzyle.[70]

⇒ *Groupements alkyles sur l'atome d'azote exocyclique*

Ce premier résultat non concluant pouvant être dû à la présence du groupement benzyle, les xanthates portants des groupements alkyles -ne pouvant interférer (ou de manière moins compétitive- avec la cyclisation sur la pyridine, ont été traités dans les conditions standards de cyclisation radicalaire. Et c'est avec grande satisfaction que les

[69] Cette dimérisation a néanmoins été observée précédemment : Hey, D. H.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc.* (C) **1967**, 1518.
[70] Laurent Boiteau, *Thèse de doctorat*, **1994**, Ecole Polytechnique.

dérivés de type 7-azaoxindole correspondants ont été synthétisés avec de bons rendements (schéma II-19).



II-20 R = *n*-butyl, Y = H	**73%**
II-21 R = CH_2CH_2S(*p*-ClPh), Y = H	**58%**
II-22 R = cyclopropyl, Y = H	**57%**
II-23 R = *t*-butyl, Y = H	**82%**
II-24 R = *n*-butyl, Y = Cl	**78%**
II-25 R = *t*-butyl, Y = Cl	**74%**

Schéma II-19

Les rendements obtenus (non optimisés) sont bons en général et font état d'une grande efficacité du processus de cyclisation radicalaire. Les réactions n'engendrent pas d'autres sous-produits détectables et il est également intéressant de remarquer que la réaction tolère des atomes d'halogènes aromatiques. D'autre part, la nature électronique du cycle aromatique n'influe pas sur les rendements de la réaction et le groupement *t*-butyle semble être l'un des meilleurs substituants pour la cyclisation. On peut envisager qu'il exerce une meilleure compression sur le système afin que le radical soit dans une position spatiale favorable à l'attaque sur la pyridine. Mais les différences de rendements sont quasiment imperceptibles et quelque soit le substituant alkyle sur l'atome d'azote, les azaoxindoles sont obtenus avec de bons rendements.

Forts de ces bons résultats, nous avons voulu vérifier que la présence d'un substituant sur l'atome d'azote était nécessaire à la cyclisation.

⇒ *Amide aromatique non substituée*

Le précurseur radicalaire **II-17** non substitué sur l'atome d'azote est préparé à partir de la 2-amino-6-chloropyridine avec un bon rendement de 94% sur les deux étapes (schéma II-17). Cependant à l'issue de sa mise en réaction dans les conditions radicalaires standards, seul le produit **II-26**, issu d'une réduction prématurée du radical a pu être isolé avec un rendement de 68% (schéma II-20).

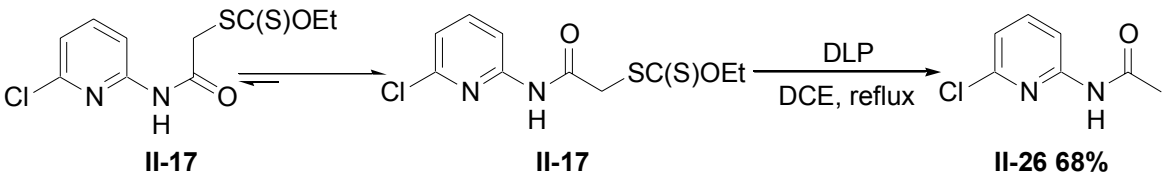


Schéma II-20

Cette différence de réactivité dans les cyclisations intramoléculaires radicalaires entre les amides secondaires et tertiaires a souvent été observée au laboratoire et par d'autres groupes.[71] Elle s'explique par la tendance du radical en α de l'amide secondaire à adopter une conformation de type *s-trans* pour des raisons stériques. Cette conformation ne favorise malheureusement pas la cyclisation sur le noyau aromatique puisque le centre radicalaire est trop loin du cycle. Celui-ci n'ayant d'autres alternatives, il arrache un hydrogène présent dans le milieu (probablement des dérivés du peroxyde de dilauroyle) pour fournir le composé **II-26**.

Ce problème, maintes fois rencontré en chimie radicalaire lors de l'utilisation de dérivés non substitués, a été contourné dans notre cas par l'emploi d'un substituant alkyle aisément déplacé une fois la cyclisation effectuée (*cf* chapitre V).

Afin d'étendre cette réaction, des précurseurs de radicaux non primaires ont été préparés et testés dans les conditions de cyclisation.

b. Etude de la cyclisation radicalaire de radicaux secondaires

Afin d'engendrer des radicaux secondaires stabilisés, deux voies de synthèse peuvent être employées.

La première méthode repose sur l'acylation de l'amine aromatique par un composé α-halogéné α'-substitué, comme le bromure de bromopropionyle commercial (schéma II-21).

[71] A titre d'exemple dans la formation d'oxindoles par voie radicalaire, voir : (a) Jones, K.; Thompson, M.; Wright, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 115. (b) Jones, K.; Wilkinson, J.; Ewin, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7673.

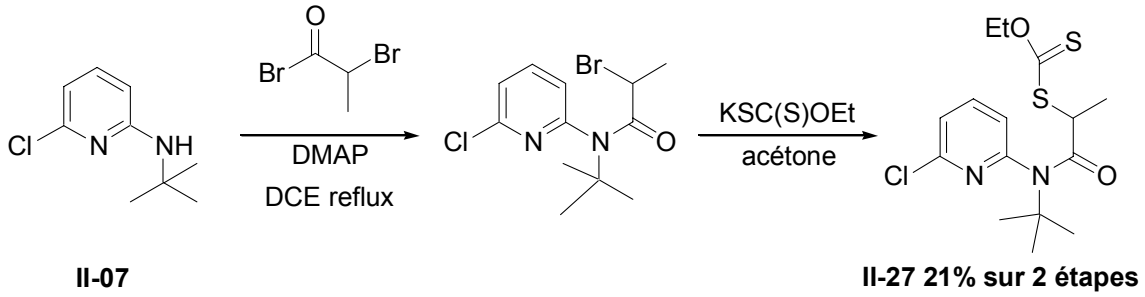


Schéma II-21

Le composé **II-07**, comportant le groupement *tert*-butyle sur l'azote ayant permis d'obtenir les meilleurs résultats lors des cyclisations précédentes, a été choisi pour ces nouveaux essais de cyclisation. L'acylation de l'aminopyridine **II-07** s'est avérée plus difficile que dans le cas du chlorure de chloroacétyle, cependant, le xanthate **II-27,** obtenu avec 21% de rendement sur les deux étapes (non optimisé), a pu être testé dans les conditions radicalaires standards pour la cyclisation (schéma II-22).

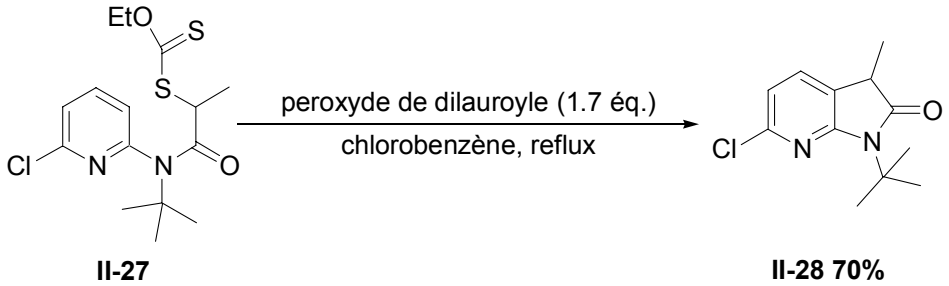


Schéma II-22

A notre grande satisfaction, le xanthate **II-27** permet d'obtenir l'azaoxindole substitué **II-28** avec un bon rendement, comparable à celui obtenu dans le cas de la cyclisation du radical primaire. Ceci témoigne donc à nouveau de la grande efficacité de l'étape de cyclisation et de la faible influence de l'encombrement stérique du radical de départ dans l'étape d'addition, comme le prédisent les principes de base de la chimie radicalaire.

Ceci permettrait donc d'envisager d'autres substitutions du xanthate de départ, comme par un groupement phényle, afin d'obtenir des produits hautement fonctionnalisés.

La seconde méthode envisagée pour engendrer des radicaux secondaires et tester leur efficacité dans la cyclisation, correspond à l'utilisation d'un dérivé de type **C** (schéma II-23).

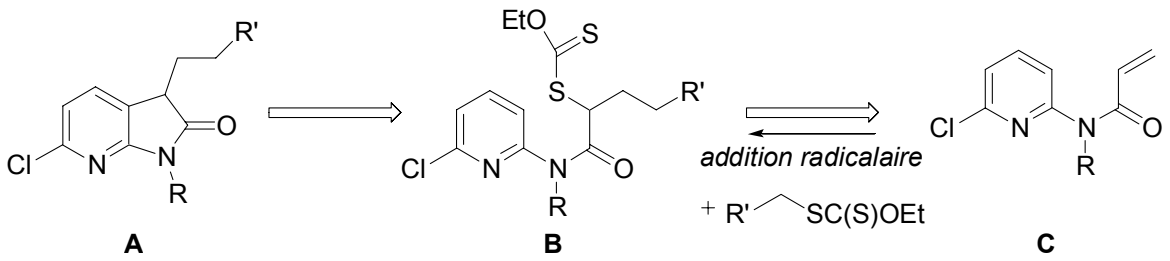


Schéma II-23

Une addition radicalaire intermoléculaire d'un xanthate sur la double liaison conjuguée permettrait d'obtenir le composé **B** qui, soumis aux conditions radicalaires de cyclisation, engendrerait l'azaoxindole substituée **A**.

Un premier essai a donc été réalisé au laboratoire en partant de l'aminopyridine **II-07** (schéma II-24).

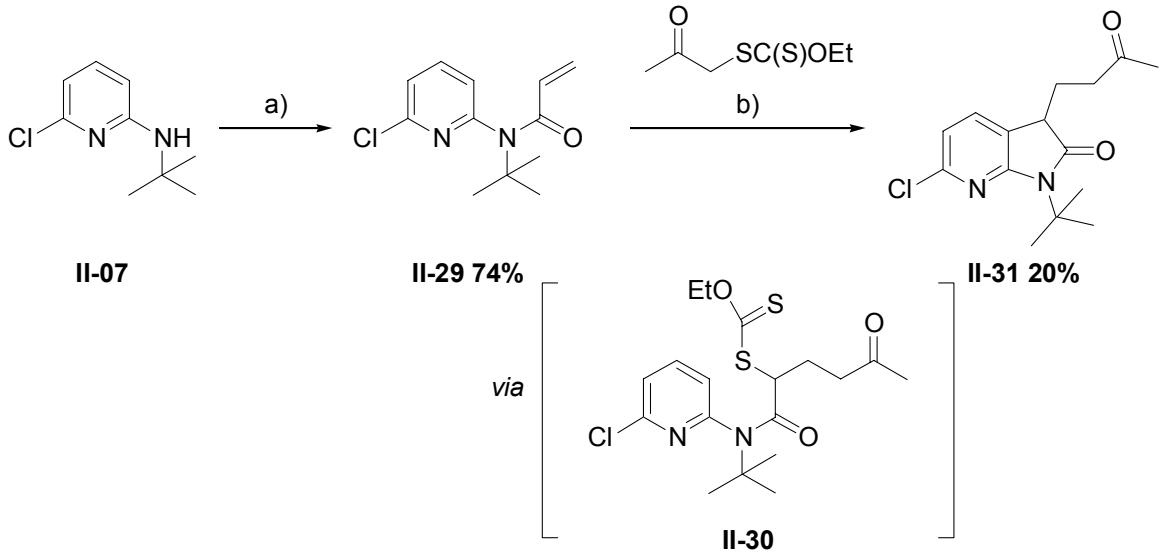


Schéma II-24 (a) chlorure d'acryloyle (3 éq.), DMAP (2 éq.), DCM, reflux. (b) DLP (0.8 éq.), DCE, reflux.

L'acylation de l'aminopyridine par le chlorure d'acryloyle permet d'obtenir l'oléfine **II-29** avec un rendement de 74%. Celle-ci a alors été traitée par le xanthate dérivé de l'acétone dans des conditions radicalaires d'addition intermoléculaire (à savoir, au reflux du 1,2-dichloroéthane, à une concentration de 1 mol.L^{-1}, avec un excès de xanthate par rapport à l'oléfine). Alors qu'on s'attendait à isoler le xanthate adduit **II-30**, l'azaoxindole **II-31** est le seul produit détecté en fin de réaction (consommation totale de l'oléfine de départ après l'addition de 0.8 éq. de DLP). L'absence d'adduit au terme de la réaction indique combien la cyclisation sur l'aromatique, quand elle a lieu, est efficace. Cependant, le mauvais rendement de la réaction pourrait s'expliquer par la faible efficacité de la réaction d'addition (schéma II-25).

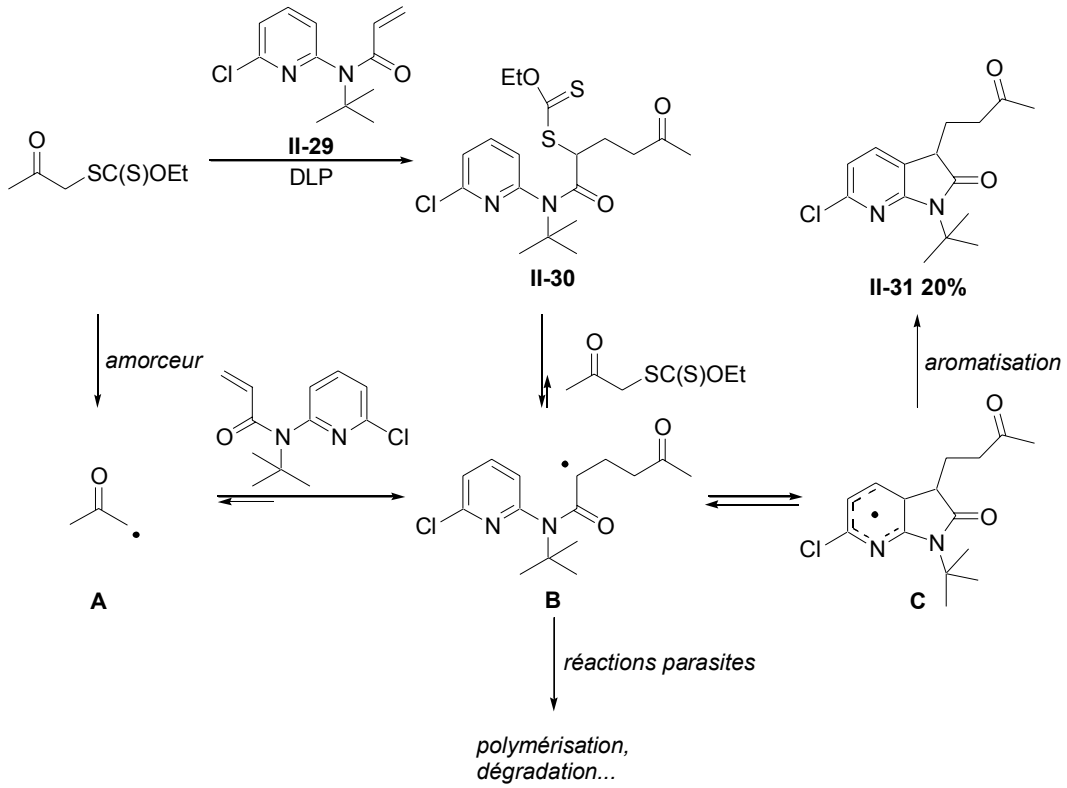


Schéma II-25

On se trouve en effet dans un cas où le radical **B** adduit est de stabilité légèrement supérieure au radical de départ **A**, ce qui rend la propagation de chaîne radicalaire peu efficace. D'autre part, l'étape de réaromatisation du radical **C** étant lente, des réactions parasites ont le temps d'avoir lieu, ce qui engendre des produits de dégradation. Une solution à ce problème consisterait à employer en plus large excès le xanthate et à additionner davantage d'amorceur dès le début de la réaction. Ce changement des conditions opératoires n'a cependant pas été testé et pourrait donc faire l'objet d'une étude plus approfondie.

Forts de ces bons résultats pour la formation de dérivés de type 7-azaoxindole, il a été envisagé d'étudier la réactivité des précurseurs radicalaires dont l'atome d'azote exocyclique se trouve en position 3 sur la pyridine.

2. Au départ de 3-aminopyridines

Dans cette partie, les résultats obtenus seront présentés selon l'aminopyridine utilisée comme produit de départ. Les premières expériences furent réalisées au départ de la 3-amino-2-chloropyridine commerciale, en vue d'obtenir des dérivés de type 6-azaoxindoles *via* une réaction de cyclisation radicalaire intramoléculaire sur le noyau pyridinique.

a. 3-Amino-2-chloropyridine comme produit de départ

Au départ de cette aminopyridine, le premier précurseur radicalaire préparé correspond au xanthate **II-33** ne portant pas de substituant sur l'atome d'azote (schéma II-26).

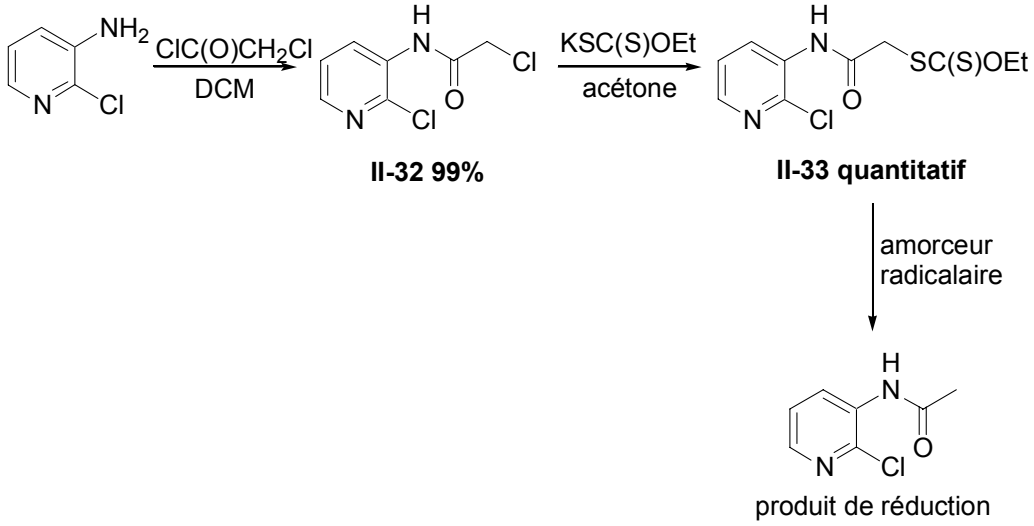


Schéma II-26

La synthèse du précurseur radicalaire est très efficace et repose sur la même voie de synthèse que dans les cas précédents.

Cependant, le traitement du composé **II-33** dans les conditions radicalaires standards de cyclisation n'a pas permis d'obtenir l'azaoxindole désiré et seul le produit de réduction est isolé. En dépit des nombreux essais effectués (utilisation de DLP, du peroxyde de di-*tert*-butyle, au reflux du chlorobenzène, du dichlorobenzène…), aucune trace du produit issu de la cyclisation sur l'aromatique n'a pu être détecté, pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment (configuration *s-trans* du radical avec les amides secondaires).

Un précurseur radicalaire contenant un amide tertiaire a donc été préconisé pour que la cyclisation soit efficace. La synthèse du précurseur possédant un groupe méthyle sur l'atome d'azote commence par la préparation de la *N*-méthyl-3-amino-2-chloropyridine **II-34** selon un protocole décrit dans la littérature.[72] S'ensuivent les étapes d'acylation et de substitution habituelles pour fournir le composé **II-35** avec un très bon rendement sur deux étapes (schéma II-27).

[72] Zakrzewski, P.; Gowan, M.; Trimble, L. A.; Lau, C. K. *Synthesis* **1999**, 1893.

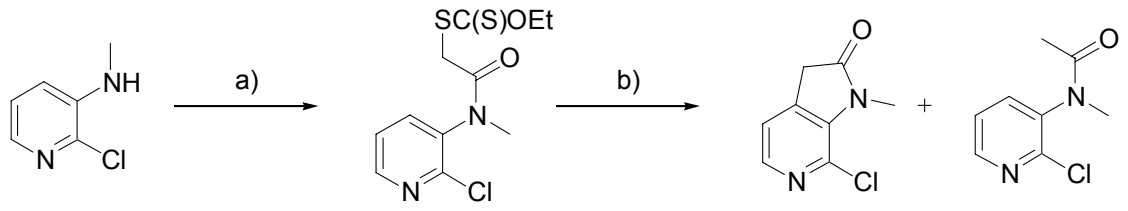


Schéma II-27 (a) (i) $ClC(O)CH_2Cl$, DCM. (ii) KSC(S)OEt, acétone. (b) DLP (1.2 éq.), chlorobenzène, reflux.

Le précurseur radicalaire **II-35** est alors traité dans les conditions radicalaires de cyclisation et le dérivé de type 6-azaoxindole **II-36** est obtenu avec 39% de rendement, en même temps que le produit de réduction **II-37**. La présence de l'acétamide indique une efficacité moyenne de l'étape de cyclisation. Le rendement moindre obtenu par rapport à la préparation des 7-azaoxindoles pourrait s'expliquer dans un premier temps par des considérations électroniques. En effet, la position 4 n'est pas électroniquement favorable pour la cyclisation du précurseur radicalaire par rapport à la position 3. En effet, le radical engendré par le xanthate **II-35** a plutôt un caractère électrophile tandis que la position 4 de la pyridine est déficiente en électrons par rapport à la position 3. D'autre part, il pourrait aussi être avancé que le substituant méthyle sur l'atome d'azote n'exerce pas une compression suffisante sur le système pour permettre au radical d'être dans une position spatiale optimale pour la cyclisation. Ces considérations rendent donc compte du fait que la chimie radicalaire des xanthates est une méthode de choix pour effectuer non seulement des cyclisations sur les aromatiques, et ce même dans des cas très défavorisés. Ainsi, le rendement de 39% pour la cyclisation est un bon résultat compte tenu de la difficulté de la réaction. On verra par la suite que les autres expériences tendent à vérifier ces hypothèses.

La déprotection de l'amide **II-36** n'est pas évidente, *a priori.* Les rares cas où un groupement méthyle a pu être déplacé d'un amide requièrent des conditions de réactions assez difficiles.[73] Aussi, il a été envisagé de préparer des précurseurs radicalaires portant un groupement plus labile sur l'atome d'azote, à l'instar des composés représentés sur la figure II-3.

[73] Van Henegouwen, W. G. B.; Fieseler, R. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8317.

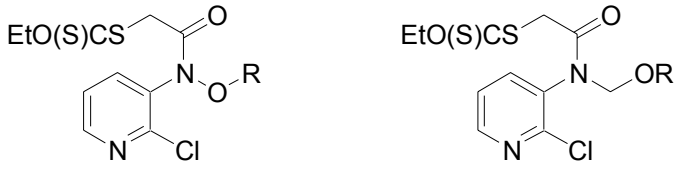


Figure II-3

Malheureusement la synthèse de ces composés n'a pas pu être accomplie jusqu'à présent. Cette nouvelle voie nécessiterait donc plus d'expérimentations afin de pouvoir tester la réactivité des xanthates.

C'est donc tout naturellement que le dérivé portant un groupement *tert*-butyle sur l'atome d'azote, qui peut être déplacé ultérieurement (*cf* chapitre V), a été préparé. La synthèse de l'aminopyridine **JM02** est effectuée selon le mode opératoire décrit dans la littérature (schéma II-28).[74]

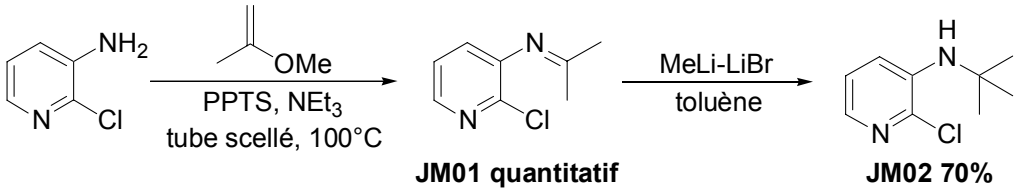


Schéma II-28

Au départ de la 3-amino-2-chloropyridine, l'imine **JM01** est formée après condensation avec le 2-méthoxypropène dans des conditions assez dures (tube scellé à 100°C). Le traitement de cette imine par un complexe de méthyllithium permet d'obtenir l'aminopyridine désirée. Bien qu'étant assez efficace pour la préparation du composé **JM02**, cette synthèse semble peu généralisable à d'autres aminopyridines (*vide infra*).

A partir du composé **JM02**, le xanthate **II-38** est préparé avec un bon rendement selon la méthode usuelle et testé dans les conditions radicalaires de cyclisation (schéma II-29).

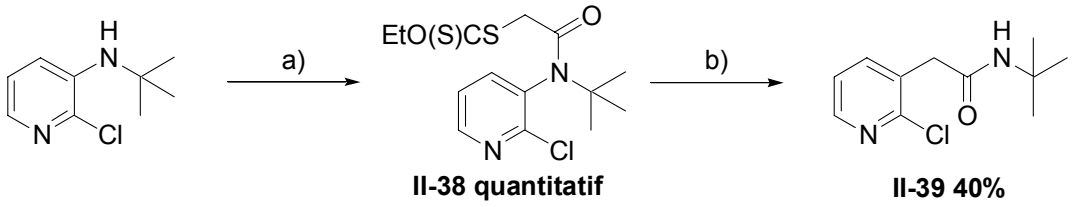


Schéma II-29 (a) (*i*) $ClC(O)CH_2Cl$, Me_2NPh, DCE, reflux. (*ii*) KSC(S)OEt, acétone. (b) DLP (1.1 éq.), chlorobenzène, reflux.

[74] Morris, J.; Wishka, D. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2642.

De manière inattendue, le composé **II-38** ne permet pas d'obtenir l'azaoxindole désirée mais fournit l'amide **II-39** avec un rendement de 40%. Ce composé provient d'un réarrangement radicalaire de type Smiles *via* un cycle à 4 chaînons. Le radical initial effectue une cyclisation de type *ipso* sur l'aromatique suivie d'une fragmentation du radical du côté de l'atome d'azote. Cette réaction, n'ayant pas de précédent dans la littérature, fait l'objet d'une étude plus approfondie dans le chapitre VII de ce manuscrit, elle ne sera donc pas discutée davantage dans cette partie.

Cependant, la cyclisation de type *ipso* ayant été favorisée par rapport à l'attaque en *ortho* du radical, on a pu présumer qu'elle résultait d'une gêne stérique trop importante entre l'atome de chlore et le groupement *tert*-butyle. Afin de vérifier cette hypothèse, un autre précurseur radicalaire a été synthétisé puis testé dans les conditions radicalaires standards de cyclisation.

b. 5-Amino-2-chloropyridine comme produit de départ

L'alkylation de la 5-amino-2-chloropyridine a permis de fournir le composé **II-40** *N*-substitué avec 22% de rendement (schéma II-30).

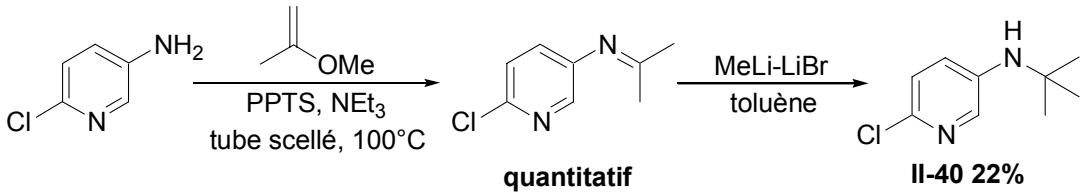


Schéma II-30

La *tert*-butylation de l'atome d'azote selon la méthode précédente ne donne pas un bon résultat avec cette aminopyridine comme l'avaient précisé les auteurs, car l'encombrement stérique crée par l'atome de chlore précédemment n'est plus là et l'organolithien peut maintenant déprotoner l'imine. Dans le chapitre VII, une nouvelle méthode a été mise au point pour la *tert*-butylation d'amines aromatiques. Celle-ci a été appliquée à cette aminopyridine pour fournir le composé **II-40** avec 60% de rendement (schéma II-31).

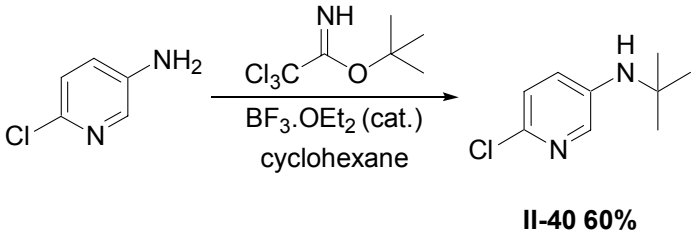
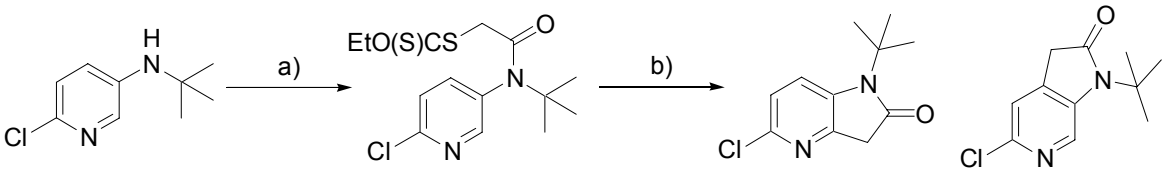


Schéma II-31

Le composé **II-40** a alors été transformé en xanthate **II-41** avec un bon rendement et celui-ci a été soumis aux conditions radicalaires de cyclisation (schéma II-32).



II-40 **II-41 98%** **II-42 52%** **II-43 traces**

Schéma II-32(a) (*i*) $ClC(O)CH_2Cl$, Me_2NPh, DCE, reflux. (*ii*) KSC(S)OEt, acétone. (b) DLP (1.2 éq.), chlorobenzène, reflux.

A notre grande satisfaction, un produit largement majoritaire est obtenu à l'issue de cette cyclisation. L'azaoxindole **II-42** est isolé avec 52% de rendement tandis que l'isomère **II-43** est détecté à l'état de traces dans le spectre de RMN du proton du brut réactionnel. La transformation est réalisée avec un bon rendement compte tenu de la complexité de la réaction : un radical à caractère électrophile attaque une position normalement sujette à des attaques nucléophiles. D'autre part, la cyclisation radicalaire est effectuée avec une bonne régiosélectivité, ce qui pourrait être mis à profit dans des situations plus complexes. Comme il avait été mentionné dans l'introduction sur les additions radicalaires sur les pyridines, une rationalisation de ces résultats n'est pas évidente, *a priori*. Cependant, la bonne régiosélectivité observée permet la préparation de dérivés de type 4-azaoxindoles sans avoir à protéger la position 4 de la pyridine, ce qui est fort appréciable.

Ces derniers précurseurs ont donc permis la préparation de dérivés de type 6-azaoxindole et 4-azaoxindole. Une dernière classe de produits a donc été envisagée pour compléter la palette qu'offre la chimie radicalaire des xanthates dans la formation d'azaoxindoles.

3. Au départ d'une 4-aminopyridine

Afin de compléter la série des azaoxindoles préparés par cyclisation radicalaire sur une pyridine, un dernier précurseur de type xanthate a été synthétisé à partir de la 2,6-dichloro-4-aminopyridine (schéma II-33).

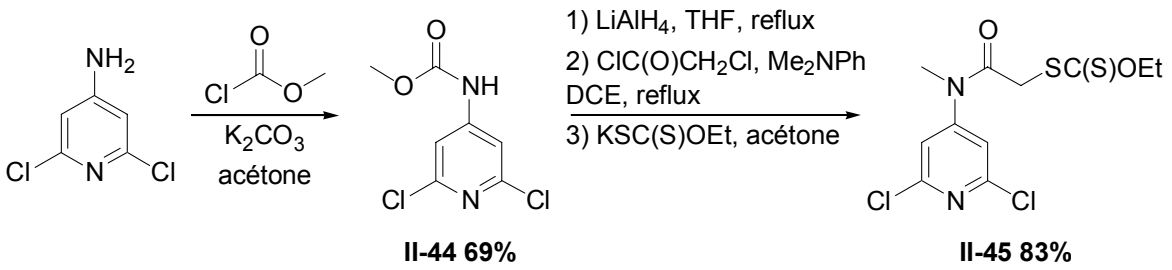


Schéma II-33

Le carbamate **II-44** est obtenu après traitement du composé de départ par le chloroformate de *O*-méthyle et est ensuite réduit afin d'obtenir l'aminopyridine *N*-méthylée. Celle-ci est directement acylée puis transformée en xanthate **II-45** avec un bon rendement sur les 3 étapes.

Le précurseur radicalaire **II-45** a ensuite été soumis aux conditions radicalaires usuelles de cyclisation (schéma II-34).

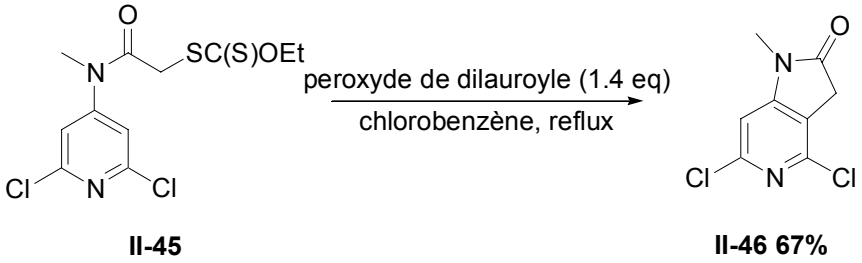


Schéma II-34

Dans ces conditions, l'addition d'une quantité stoechiométrique de peroxyde de dilauroyle au reflux du chlorobenzène permet d'obtenir le 5-azaoxindole **II-46**, issu d'une cyclisation en *ortho* sur la pyridine, avec un bon rendement de 67% (non optimisé). Ce dernier composé obtenu, la série des azaoxindoles préparés en utilisant la chimie radicalaire des xanthates est complète et démontre la grande généralité de la méthode employée pour la synthèse de ces molécules.

Conclusions et perspectives

Les travaux menés sur cette cyclisation constituent une étude préliminaire. Les modes opératoires sont aisés à mettre en œuvre, ne nécessitent pas l'utilisation de dérivés d'étain, et les xanthates précurseurs sont faciles d'accès et peuvent être davantage fonctionnalisés.

Les résultats obtenus sont bons, parfois très bons et la variété des produits obtenus par cette méthode est grande. Il est important de souligner que la chimie des xanthates

permet d'effectuer ces cyclisations réputées difficiles car il s'agit de l'addition d'un radical à caractère électrophile sur un système aromatique déficient en électrons.

Des dérivés de type 7-azaoxindole, 4-azaoxindole, 6-azaoxindole et enfin 5-azaoxindole ont ainsi pu être indifféremment préparés. Ce travail apporte donc aux chimistes médicinaux un outil d'une importance majeure pour la synthèse de composés d'intérêt biologique. Cette voie d'accès vient combler une brèche dans la synthèse de composés hétérocycliques car aucune des voies classiques présentées au début de ce chapitre n'a un spectre d'action aussi large que celui offert par la chimie radicalaire des xanthates.

Les perspectives de ces travaux sont nombreuses et se situent à plusieurs niveaux.

Au niveau des systèmes aromatiques

La méthode employée sur les pyridines montre encore davantage l'efficacité de la cyclisation sur les systèmes aromatiques par les radicaux issus des xanthates et on pourrait l'étendre à d'autres hétérocycles comme les pyrazines ou pyrimidines qui comportent deux atomes d'azote dans le cycle (schéma II-35).

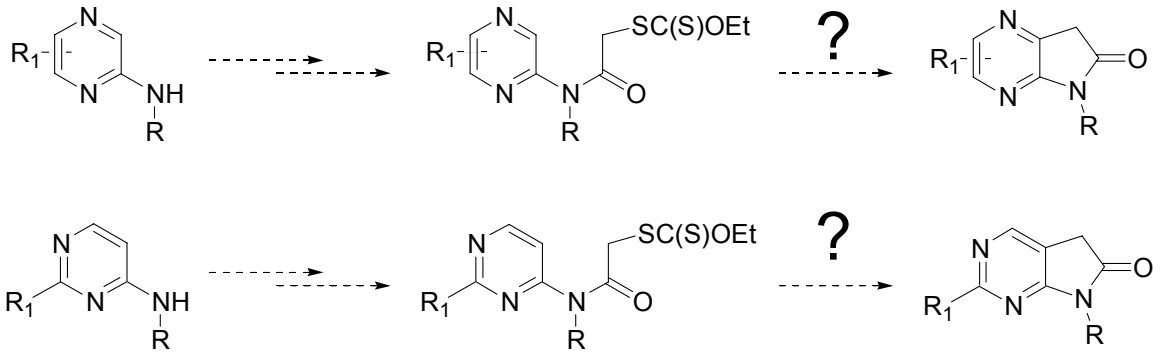


Schéma II-35

Ceci pourrait également être étendu à d'autres systèmes hétérocycliques tels que des imidazoles, thiophènes, furanes…

Au niveau des précurseurs radicalaires

L'utilisation de composés tels que l'aminopyridine **II-29** donne accès à des dérivés diversement fonctionnalisés suivant les xanthates utilisés. Nous verrons dans le chapitre III quelques exemples de xanthates couramment utilisés au laboratoire ainsi que leur application pour la préparation d'une mini-librairie de molécules. Ceux-ci pourraient également être utilisés dans le cas de la formation d'azaoxindoles.

Au niveau des substituants sur l'azote

L'introduction d'une protection labile, de type SEM[71a] ou $-(CH_2)_2TMS$ sur l'atome d'azote exocyclique permettrait l'obtention de dérivés non substitués dans des conditions très douces.

Au niveau de la régiosélectivité de la cyclisation

Lors de ces travaux, un bref aperçu de la régiosélectivité de l'attaque radicalaire a été exposé. Celle-ci pourrait donc faire l'objet d'une étude plus approfondie, afin de mieux comprendre les différents paramètres mis en jeu lors de la cyclisation radicalaire, notamment en modifiant la nature du radical et des conditions expérimentales.

III. Synthèse des azaindolines

Introduction

Les azaindolines ont une structure dérivée de celle des azaindoles, dont elles peuvent constituer un intermédiaire de synthèse par oxydation. D'un point de vue chimique, elles se présentent sous la forme d'une pyrrolidine accolée, au niveau de l'atome d'azote, à un cycle pyridinique (figure III-1).

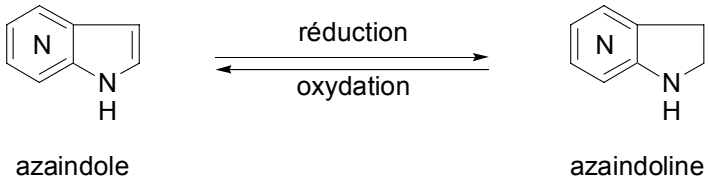


Figure III-1

Les azaindolines ont fait l'objet de travaux de recherches variés en raison de leur similarité avec des composés ayant des propriétés pharmacologiques intéressantes. Dernièrement, d'intenses études ont également été menées sur ces composés en vue d'obtenir des analogues plus efficaces de la DMAP,[75] ou des antioxydants de type pyridinols.[76] Les principales voies d'accès à ces composés, à l'exception de l'hydrogénation des indoles, feront l'objet d'une première partie dans ce chapitre. Nous nous intéresserons par la suite à la formation de ces hétérocycles azotés par une cyclisation radicalaire à l'aide des xanthates sur des noyaux pyridiniques.

A. Principales méthodes de cyclisation pour la synthèse des azaindolines

1. Méthodes ioniques

a. Par réaction de Diels-Alder

Depuis les premiers travaux relatant la formation d'azaindolines par cycloaddition de type Diels-Alder sur des triazines dans les années 80 par Möhrle[77], deux groupes principalement se sont intéressés à cette réaction. L'équipe de Taylor[78] à Princeton a étudié

[75] Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E.; Adams, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9430.
[76] Wijtmans, M.; Pratt, D. A.; Valgimigli, L.; DiLabio, G. A.; Pedulli, G. F.; Porter, N. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4370.
[77] Möhrle, H.; Dwuletzki, H. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3600.
[78] (a) Taylor, E. C.; Warner, J. C.; Pont, J. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 800. (b) Taylor, E. C.; Macor, J. E.; Pont, J. L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5145.

les réactions intramoléculaires de Diels-Alder à demande inverse d'électrons, entre des 1,2,4-triazines et des alcynes. Les 7-azaindolines **ET02** ont été obtenues avec des rendements bons à moyens (schéma III-1).

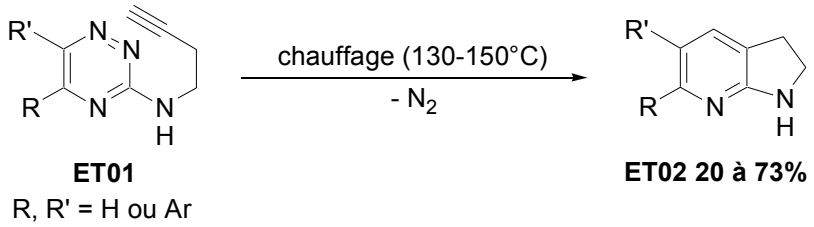


Schéma III-1

Quasiment au même moment, le groupe de Van der Plas en Hollande,[79] étudiait le même type de réaction entre des pyrimidines et des alcynes (schéma III-2).

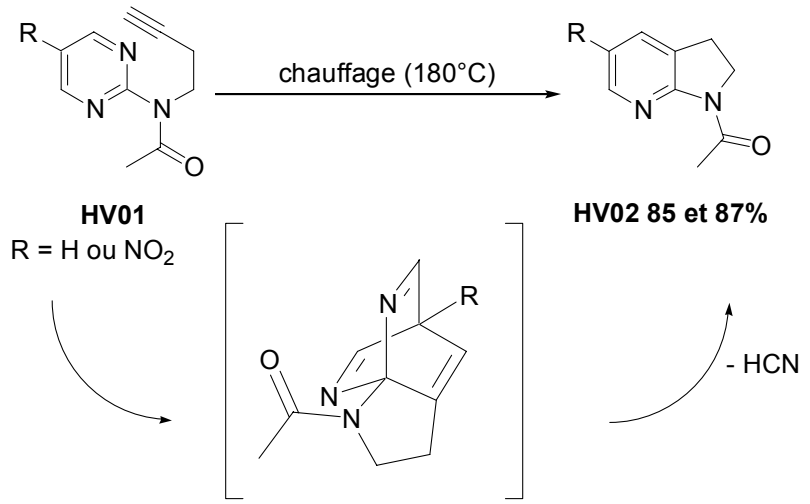


Schéma III-2

Les azaindolines **HV02** sont obtenues avec de bons rendements et ce type de cycloadditions a été étendu à d'autres hétérocycles azotés comme les pyrazines,[80a] ainsi qu'à d'autres diénophiles, comme les énamines.[78b] Cette méthode est efficace dans certains cas mais nécessite des temps longs ainsi que des températures de chauffage très élevées, auxquels beaucoup de groupements fragiles ne résisteraient pas. Elle a cependant été utilisée très récemment pour la préparation d'antioxydants de type 7-azaindoline.[81]

---

[79] (a) Frissen, A. E.; Marcelis, A. T. M.; Van der Plas, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1589. (b) Frissen, A. E.; Marcelis, A. T. M.; Van der Plas, H. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 803.
[80] (a) De Bie, D. A.; Ostrowicz, A.; Geurtsen, G.; Van der Plas, H. C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2977. (b) Marcelis, A. T. M.; Van Der Plas, H. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2693.
[81] Wijtmans, M.; Pratt, D. A.; Brinkhorst, J.; Serwa, R.; Valgimigli, L.; Pedulli, G. F.; Porter, N. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9215.

Très récemment, une nouvelle approche aux 6-azaindolines se basant sur une réaction de Diels-Alder intramoléculaire a été développée par l'équipe de Zhu.[82] La méthode employée assez originale, se base sur une synthèse à trois composants (schéma III-3).

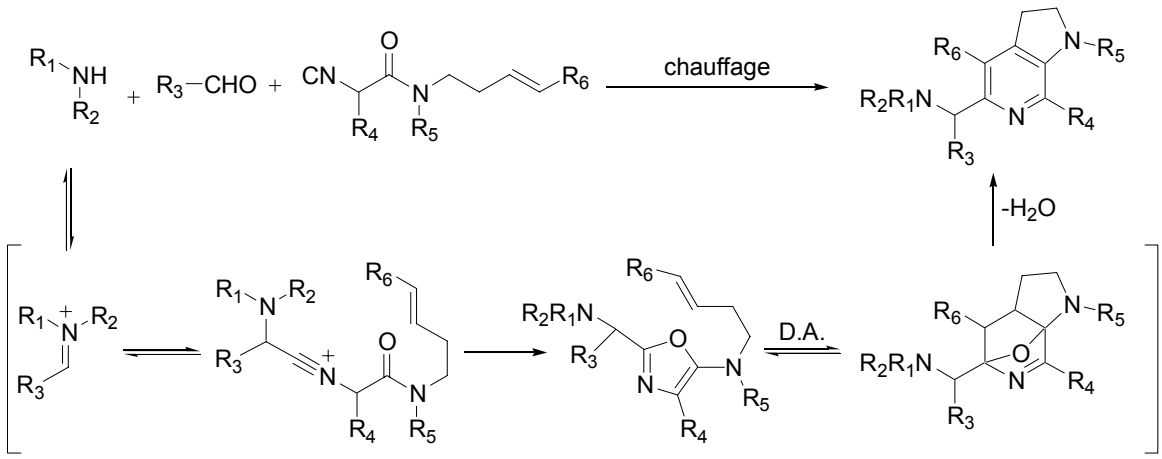


Schéma III-3

La synthèse multi-composants donne des résultats moyens (37 à 67% de rendements) et nécessite la préparation des précurseurs de type isocyanure, ce qui limite fortement la généralisation de la voie de synthèse.

b. Par substitution nucléophile aromatique

Les aromatiques déficients en électrons, de type pyridine, peuvent réagir par substitution nucléophile aromatique. La réaction de Chichibabin[83] en est d'ailleurs une très bonne illustration. Aussi, le groupe de Yakhontov a pu synthétiser des azaindolines[84] en utilisant cette réaction avec une amine reliée à la pyridine par une chaîne aliphatique (schéma III-4).

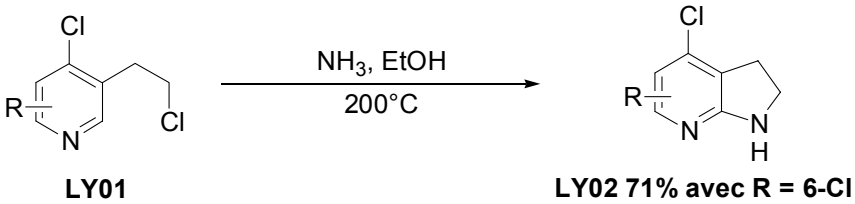


Schéma III-4

[82] Fayol, A.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 239.
[83] Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1914**, *46*, 1216. (b) Leffler, M. T. *Org. React.* **1942**, *I*, 19.
[84] Yakhontov, L. N.; Azimov, V. A.; Lapan, E. I. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *24*, 1909.

Cette méthode a peu été étudiée par la suite, probablement du fait de la difficulté d'accès aux précurseurs ainsi qu'en raison des conditions drastiques utilisées.

c. Par *ortho*-métallation dirigée

Dans le chapitre précédent, nous avons vu qu'une des méthodes les plus prometteuses pour la synthèse d'azaoxindoles se basait sur les travaux de Turner[62] concernant la métallation *ortho*-dirigée de dérivés de type *N*-pivaloyl aminopyridines. C'est donc naturellement qu'elle a été mise a profit pour la synthèse d'analogues de la DMAP de type azaindolines à partir de dérivés de type *N*-Boc-aminopyridines par l'équipe de Spivey à la fin des années 90 (schéma III-5).[85]

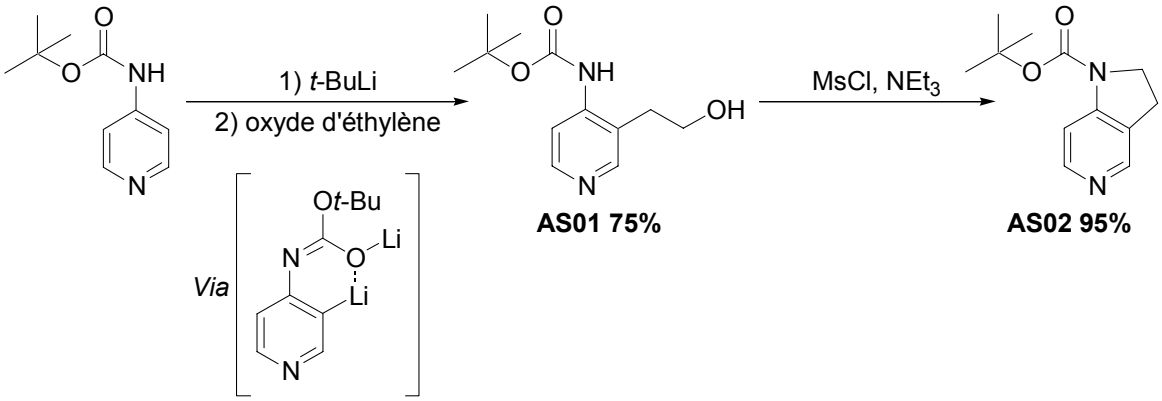


Schéma III-5

Cette voie d'accès donne de bons résultats avec les pyridines substituées en position 4 pour la préparation des 5-azaindolines. Elle a par ailleurs été utilisée avec succès dans la synthèse d'un analogue azoté[86] d'un inhibiteur de phosphodiestérases dont la structure est représentée dans la figure III-2.

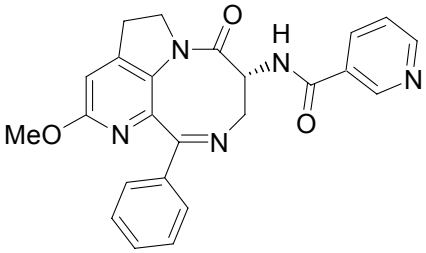


Figure III-2

[85] Spivey, A. C.; Fekner, T.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8919.
[86] Devillers, I.; Pevet, I.; Jacobelli, H.; Durand, C.; Fasquelle, W.; Puaud, J.; Gaudilliere, B.; Idrissi, M.; Moreau, F.; Wrigglesworth, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3303.

Très récemment, une voie d'accès similaire a été développée chez Merck, pour la synthèse de différents hétérocycles azotés saturés accolés au noyau pyridinique.[87] La préparation des azaindolines est également basée sur une *ortho*-lithiation dirigée suivie d'une alkylation par des composés halogénés. Une cyclisation *in situ* permet d'engendrer les composés **AD02** (schéma III-6).

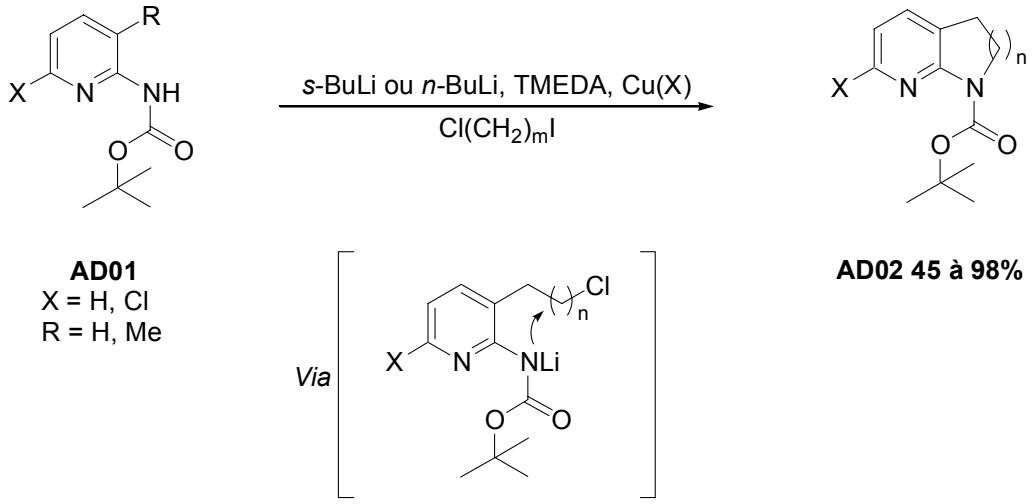


Schéma III-6

Les rendements de cette réaction sont en général bons et la méthode permet d'accéder à des hétérocycles de tailles variées, ce dont nous reparlerons dans le chapitre suivant. Toutefois, la faible disponibilité des composés dihalogénés ne permet pas d'obtenir facilement un nouveau cycle formé substitué. Cette méthode reste cependant l'une des plus efficaces parmi les méthodes de synthèse ioniques de ces composés.

2. Méthodes radicalaires

a. Par addition d'un radical aryle sur l'atome d'azote d'une imine

Très récemment, quelques exemples ont été rapportés dans la littérature concernant la formation d'azaindolines par addition radicalaire d'un radical aryle sur une imine, formant ainsi une liaison carbone-azote (schéma III-7).[88]

---

[87] Davies, A. J.; Brands, K. M. J.; Cowden, C. J.; Dolling, U.-H.; Lieberman, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1721.

[88] (a) Johnston, J. N.; Plotkin, M. A.; Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1009. (b) Srinivasan, J. M.; Burks, H. E.; Smith, C. R.; Viswanathan, R.; Johnston, J. N. *Synthesis* **2005**, *2*, 330.

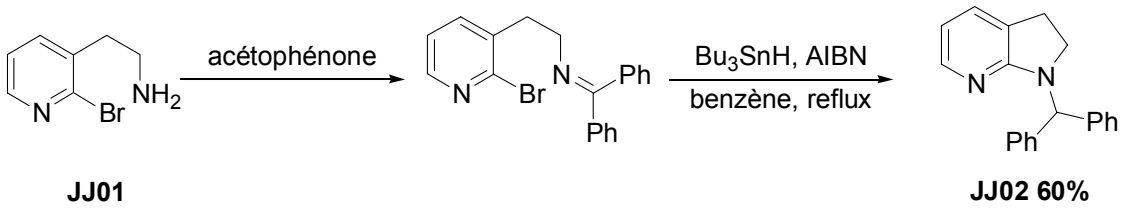


Schéma III-7

La voie de synthèse débute par une condensation de la pyridine **JJ01** avec l'acétophénone, puis l'imine est mise dans des conditions radicalaires de cyclisation à une concentration de 0.01 mol.L^{-1} au reflux du benzène, pour produire la 7-azaindoline **JJ02** avec un rendement de 60%. Cette réaction est assez remarquable puisqu'elle fait intervenir l'addition d'un radical aryle sur une imine et de manière sélective sur l'atome d'azote. La méthode est plutôt efficace et a permis la synthèse d'acides aminés contenant le motif azaindoline (figure III-3).[2b]

Figure III-3

Malgré les bons rendements obtenus, la méthode n'a pas été étendue à d'autres pyridines portant des substituants divers et les voies d'accès aux précurseurs de type aminopyridine semblent limitées. D'autre part, la cyclisation radicalaire utilise l'hydrure de tributylétain, très toxique, en quantité stoechiométrique, ce qui rend cette voie de synthèse peu applicable dans le domaine pharmaceutique par exemple.

b. Utilisation de la chimie radicalaire des xanthates

La chimie radicalaire des xanthates développée au laboratoire a permis d'accéder à des structures de type indolines et azaindolines selon trois méthodes différentes.

La première, initiée par Béatrice Sire, et sur la base de laquelle ce travail de thèse a été effectué, consiste en une séquence d'addition/cyclisation d'un xanthate sur une allylaminopyridine (schéma III-8).[27]

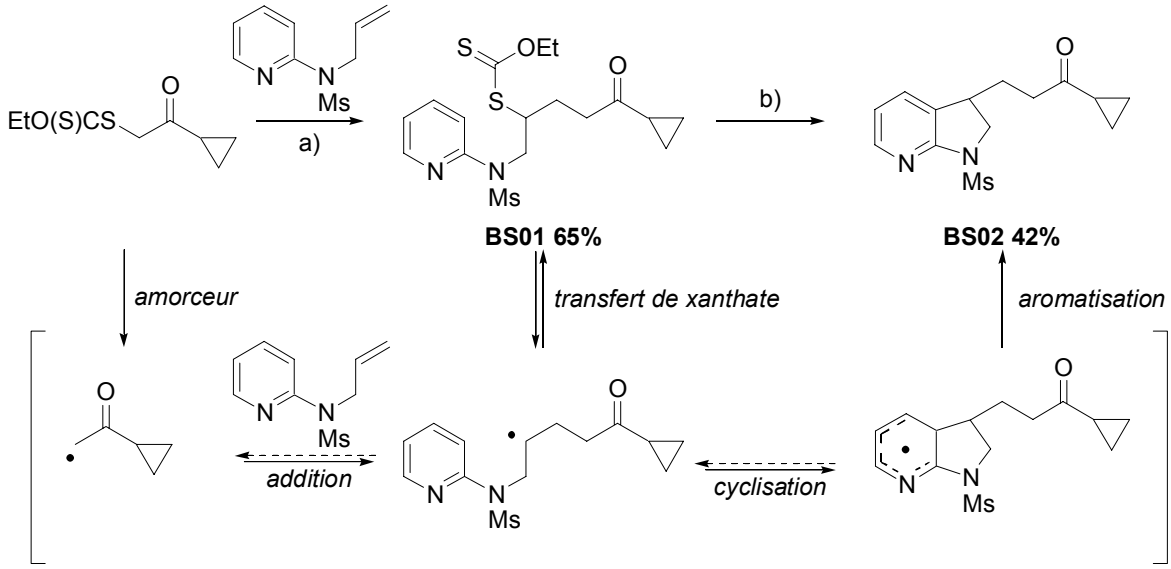


Schéma III-8 (a) peroxyde de dilauroyle (substoech.), DCE, reflux. (b) peroxyde de dilauroyle (stoech.), DCE, reflux.

La seconde voie d'accès commence par une séquence d'addition/cyclisation similaire à la précédente mais sur un sulfonamide **CM01** (schéma III-9).[89]

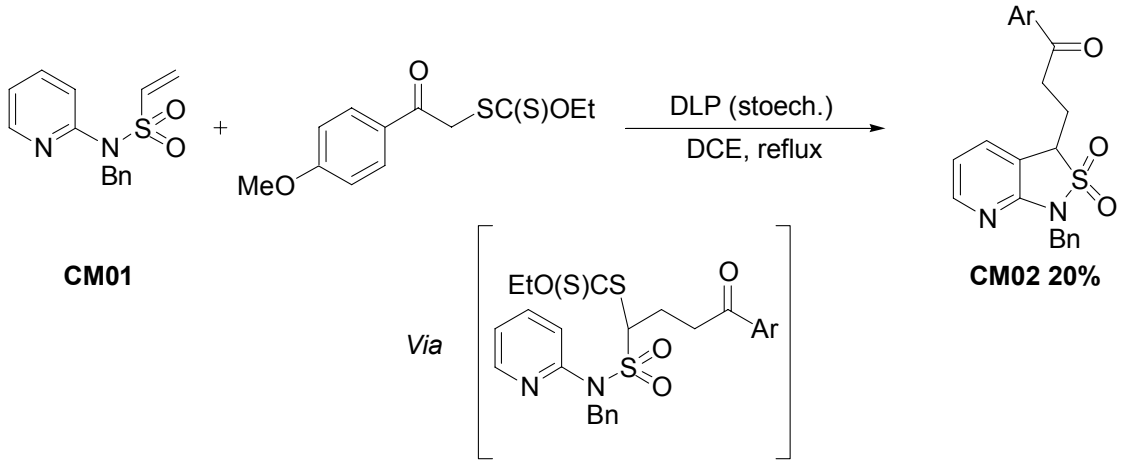


Schéma III-9

La nature délétère du groupement benzyle sur l'atome d'azote pour les réactions radicalaires (*cf* chapitre II) explique peut-être en partie le faible rendement de la transformation, et il aurait certainement fallu utiliser un autre groupement protecteur. Cependant, le composé bicyclique **CM02** ainsi obtenu permet de réaliser par chauffage une extrusion de dioxyde de soufre suivie d'une addition intramoléculaire de Michael pour engendrer l'azaindoline **CM03** (schéma III-10).

[89] Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4631.

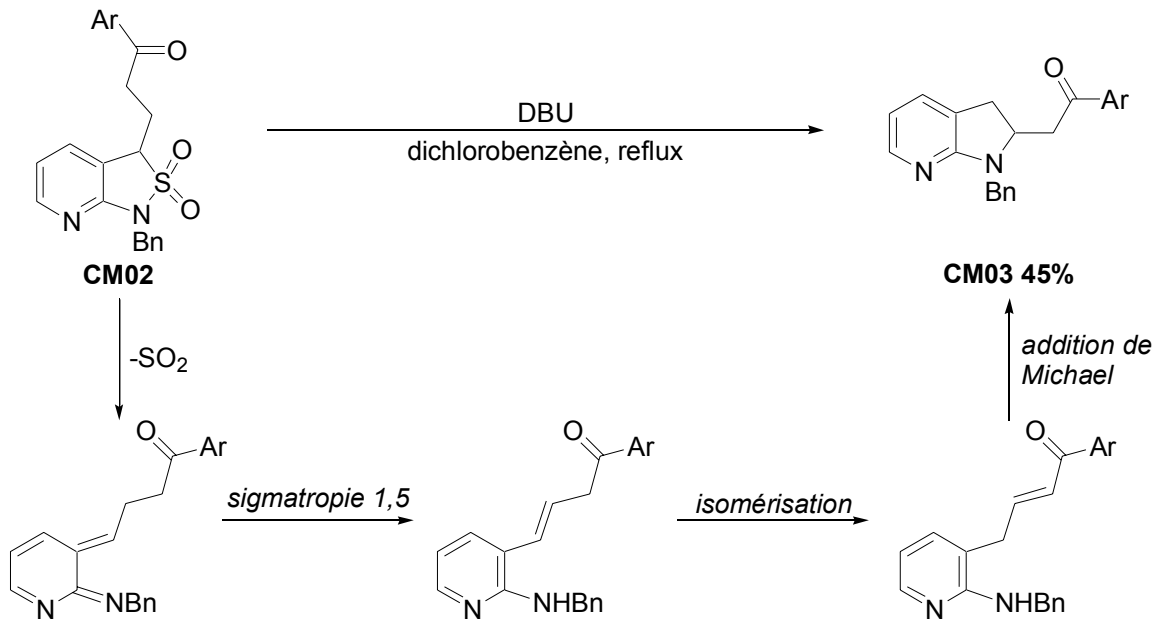


Schéma III-10

L'addition de Michael peut avoir lieu après l'isomérisation de la double liaison favorisée par la présence d'un groupement électroattracteur. Cette voie de synthèse reste cependant limitée à des substrats convenablement fonctionnalisés.

La dernière méthode pour la préparation d'azaindolines repose sur une variation de la réaction de Leuckart, initiée au laboratoire par Gilles Ouvry, puis développée lors de sa thèse par Lucie Tournier.[90]

Les xanthates de *S*-aryldiazo, dérivés des sels de diazoniums, engendrent *in situ* des radicaux aryles pouvant réaliser une addition intramoléculaire sur des oléfines convenablement placées (schéma III-11).

[90] Tournier, L.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 971.

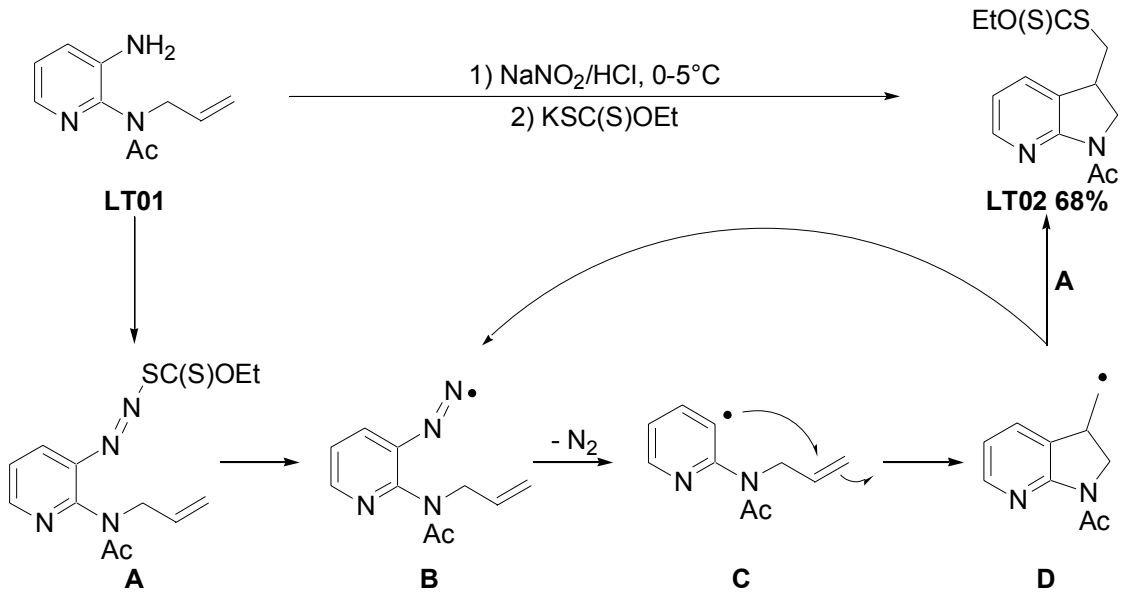


Schéma III-11

Après la formation du xanthate **A**, par diazotation suivie de la réaction avec le sel de xanthate, un amorçage spontané dans le milieu permet d'engendrer le radical **B** qui perd facilement une molécule d'azote et produit le radical **C**, très réactif. Il peut alors réaliser une addition intramoléculaire sur l'oléfine afin de produire le radical **D**. La réaction de ce dernier avec le composé **A** initial permet alors de propager la chaîne radicalaire et de fournir l'azaindoline **LT02** avec un bon rendement de 68%. Le danger d'explosion souvent rencontré dans les réactions de Leuckart a pu être pallié de manière très efficace en effectuant la réaction dans un système biphasique eau/cyclohexane, afin de ne pas avoir une accumulation du radical **B** et un dégagement rapide d'azote. Cette méthode est d'autant plus intéressante que le composé final **LT02** possède une fonction xanthate. Il peut donc être réutilisé dans des conditions radicalaires ou ioniques pour effectuer d'autres transformations.

c. Utilisation de l'alkoxyamine de Tordo

Très récemment également, le groupe de Ciufolini a mis au point une séquence radicalaire de type addition/cyclisation similaire à celle développée par Béatrice Sire précédemment citée, mais utilisant l'alkoxyamine développée par Tordo (figure III-4).[91]

[91] Leroi, C.; Bertin, D.; Dufils, P.-E.; Gigmes, D.; Marque, S.; Tordo, P.; Couturier, J.-L.; Guerret, O.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *26*, 4943.

Figure III-4 *Alkoxyamine de Tordo*

Cette alkoxyamine fragmente à haute température pour engendrer des radicaux *tert*-butyles, pouvant s'additionner de manière intermoléculaire sur des oléfines.[92] Elle a donc été utilisée sur l'oléfine **MC01** afin de réaliser la synthèse de l'azaindoline **MC02** (schéma III-12).

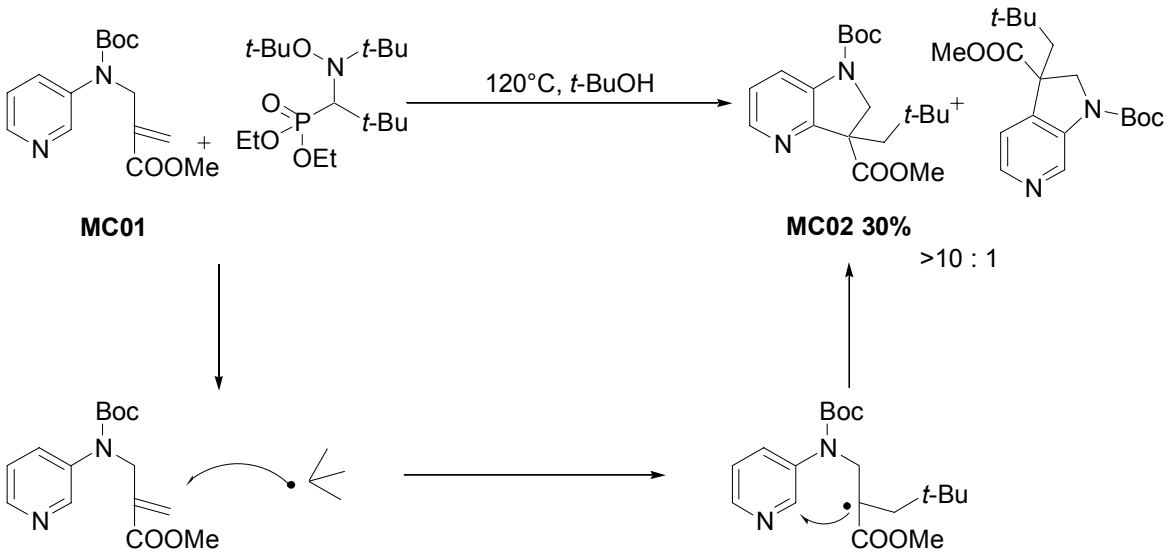


Schéma III-12

Cette voie de synthèse, malgré un rendement moyen, témoigne d'une bonne régiosélectivité lors de l'étape de cyclisation sur l'aromatique. Bien que très intéressante, cette approche souffre néanmoins d'une flexibilité et d'une généralité limitée.

Ainsi, compte tenu de l'absence de méthode générale, flexible et efficace pour la synthèse des azaindolines, nous avons souhaité poursuivre la voie de synthèse initiée par Béatrice Sire afin d'étendre son champ d'application.

[92] Leroi, C.; Fenet, B.; Couturier, J.-L.; Guerret, O.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *7*, 1079.

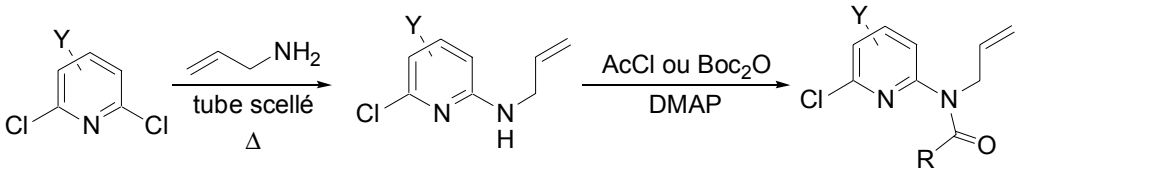
B. Nouvel accès aux azaindolines par les xanthates

Dans cette partie, nous allons exposer les différents produits synthétisés selon la voie d'accès citée précédemment et les résultats seront exposés selon la position occupée par l'amine sur le cycle aromatique.

1. Au départ d'une 2-aminopyridine

a. Préparation des oléfines de départ

Comme dans le chapitre précédent, les oléfines qui serviront de pièges radicalaires pour les xanthates ont aisément été préparées par condensation de 2,6-dichloropyridines avec l'allylamine (schéma III-13).



Y = H,
MS01 Y = 4-I
MS02 Y = 3-I

III-01, Y = H >98%
III-02, Y = 4-I 63%
III-03, Y = 3 ou 5-I 39%

III-04, Y = H, R = Me 88%
III-05, Y = 4-I, R = Me >98%
III-06, Y = 3 ou 5-I, R = Me 94%
III-07, Y = H, R = O*t*-Bu 86%

Schéma III-13

Les pyridines **MS01** et **MS02** ont été préparées à partir de la 2,6-dichloropyridine selon le mode opératoire proposé par Schlosser.[93] La condensation de l'allylamine sur les pyridines symétriques ne pose pas de problème, et le composé **III-02,** issu de la substitution de l'atome de chlore de la pyridine **MS01**, possédant également un atome d'iode en position 4, est obtenu de manière majoritaire. Cependant, le produit majoritaire **III-03** obtenu à partir de la pyridine **MS02** soulève une ambiguïté quant à la position relative de l'atome d'iode et de l'atome d'azote. En effet, il est difficile par simple analyse des spectres RMN du proton et du carbone, de se prononcer sans équivoque sur la structure du composé. Aussi, on verra par la suite comment cette incertitude a pu être levée à l'aide de la chimie radicalaire.

Afin d'éviter la présence d'un nucléophile dans le milieu susceptible de dégrader la fonction xanthate, l'atome d'azote exocyclique a été protégé. Aussi, l'acylation et la *t*-butoxycarbonylation des aminopyridines a pu être réalisée avec de bons rendements.

[93] Marzi, E.; Bigi, A.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1371.

b. Réactions radicalaires

La séquence radicalaire a été appliquée aux oléfines préparées en isolant l'adduit formé avant d'effectuer la cyclisation sur l'aromatique.

- ***Choix des xanthates***

De nombreux xanthates étant disponibles au laboratoire, il ne nous a pas été nécessaire de les préparer dans la plupart des cas.

Toutefois, les synthèses respectives des xanthates **III-08** et **III-09** figurent dans le schéma III-14.

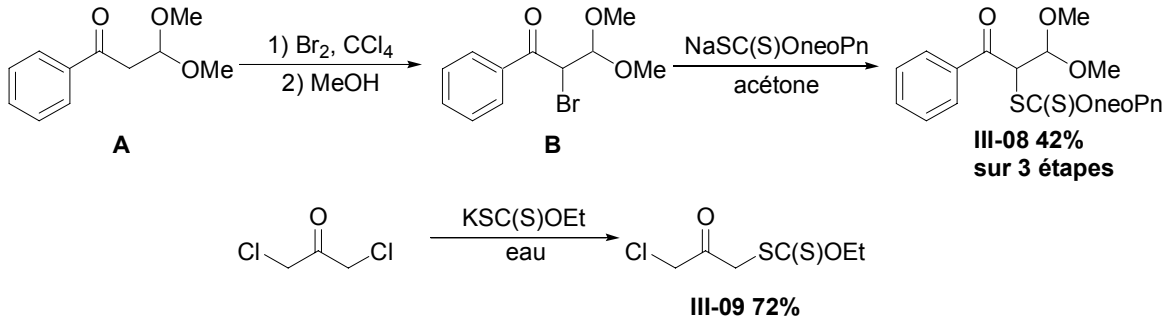


Schéma III-14

Le xanthate **III-08** a été obtenu avec un rendement de 42% à partir de l'acétophénone **A** dont la synthèse est décrite dans la littérature.[94] Ce xanthate possède une fonction α-céto acétal dont on pourra tirer parti pour faire des transformations ultérieures, comme nous le verrons au chapitre V.

Le xanthate **III-09** est également très intéressant puisqu'il permet d'introduire une fonction de type α-chloroacétone par voie radicalaire. L'utilisation de ce xanthate avait été initiée au laboratoire par Camilla Corsi et Olga Bergeot mais un mélange difficilement séparable du composé **III-09** et de la 1,3-dichlorocétone de départ était alors utilisé. Le protocole expérimental alors utilisé (réaction dans l'acétone) ne permettait pas de s'arrêter à la monosubstitution du composé de départ. Les nouvelles conditions opératoires découvertes durant ce travail de thèse ont permis la préparation du xanthate **III-09** pur avec un rendement non optimisé de 72%. L'étude de ce xanthate et de quelques unes de ces applications synthétiques sera abordée plus en détail dans le chapitre VI.

[94] (a) Burness, D. M. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 102. (b) Clerici, A.; Pastori, N.; Porta, O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 217.

- ***Additions radicalaires***

Les oléfines préparées ont été placées au reflux du 1,2-dichloroéthane à une concentration de 1 mol.L^{-1} en présence d'un excès de xanthate (typiquement 1.5 à 2.5 équivalents par rapport à l'oléfine). Le peroxyde de dilauroyle est alors ajouté par petites portions (5 puis 3 mol% toutes les 90 minutes) jusqu'à ce que l'oléfine initiale ne soit plus détectable par CCM (schéma III-15).

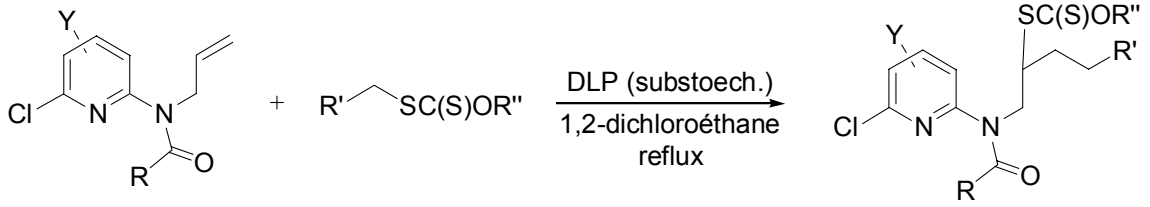
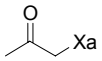
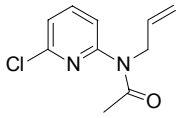
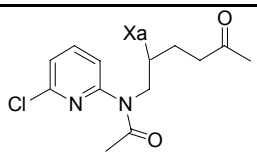
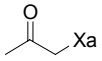
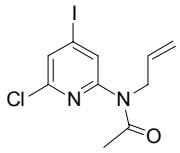
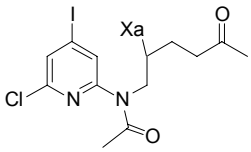
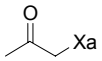
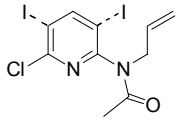
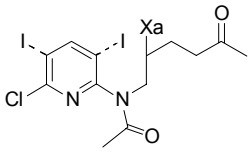
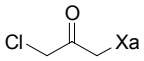
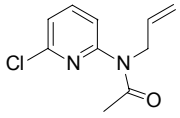
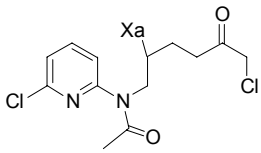
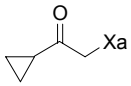
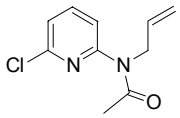
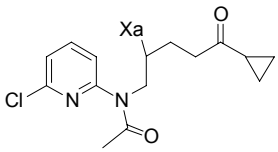


Schéma III-15 *Addition radicalaire intermoléculaire*

Les xanthates adduits ont été isolés par chromatographie avec de bons rendements (tableau III-1).

Xanthate	Oléfine	Adduit	Rendement
 III-10	 III-04	 III-14	**84%**
 III-10	 III-05	 III-15	**42%***
 III-10	 III-06	 III-16	**95%**
 III-09	 III-04	 III-17	**44%**
 III-11	 III-04	 III-18	**77%**

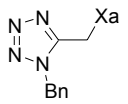
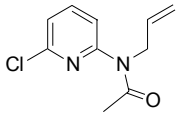
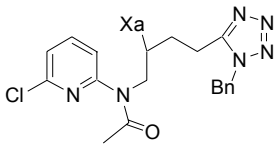
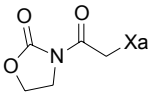
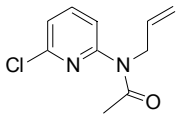
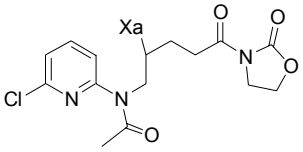
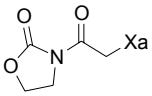
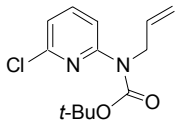
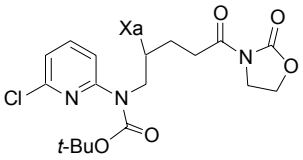
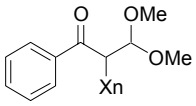
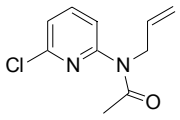
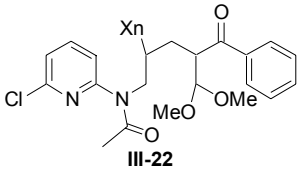
 III-12	 III-04	 III-19	**66%**
 III-13	 III-04	 III-20	**87%**
 III-13	 III-07	 III-21	**96%**
 III-08	 III-04	 III-22	**64%****

Tableau III-1 Xa = SC(S)OEt, Xn = SC(S)O*neo*Pn, (*) obtenu avec **31%** du produit cyclisé (**) = 2 diastéréoisomères obtenus

Les réactions d'addition radicalaire intermoléculaire sont en général plutôt efficaces, avec des rendements en xanthates adduits bons voire très bons. On peut noter cependant que l'addition du xanthate **III-09** engendre l'adduit **III-17** avec un rendement moyen qui peut être expliqué par la dégradation du dithiocarbonate de départ, ce dont nous reparlerons dans le chapitre VI.

L'utilisation de l'oléfine **III-05**, ne permet pas d'obtenir l'adduit seul. En effet, celui-ci entame déjà sa cyclisation sur l'aromatique lors de cette étape. Ceci témoigne donc d'une grande efficacité de l'étape de cyclisation (du fait d'une activation plus grande du cycle aromatique vis-à-vis de l'attaque du radical à caractère nucléophile). Par la suite, la séquence radicalaire sera donc menée en 'one-pot' sur le composé **III-05**.

En ce qui concerne la réaction d'addition sur l'oléfine **III-06**, l'adduit **III-16** est obtenu avec un très bon rendement et le produit de cyclisation n'est pas détecté alors que le piège radicalaire possède un atome d'iode sur l'aromatique. Ceci devrait pourtant activer la pyridine par rapport à la cyclisation, comme pour l'oléfine **III-05**. On peut donc dès lors présager que l'atome d'iode se trouve en position *ortho* par rapport à l'amine, ce qui ralentit la cyclisation.

En ce qui concerne l'utilisation de l'oléfine **III-07** possédant un groupement Boc sur l'amine, l'étape d'addition est aussi efficace que pour le substrat **III-04** dont l'atome d'azote est protégé par un acétate.

Cette méthode est donc un moyen particulièrement efficace pour accéder à des précurseurs de cyclisation possédant à la fois un groupement xanthate et des fonctionnalités très intéressantes et variées (tétrazole[95], oxazolidinone, α-chloroacétone...).

- ***Cyclisations radicalaires***

Les adduits obtenus ont été placés au reflux du chlorobenzène à une concentration de 0.1 mol.L^{-1}, en présence de peroxyde de dilauroyle (1.2 à 1.6 équivalents) ajoutés par portions (entre 0.2 et 0.3 équivalents toutes les 20 minutes) afin de conduire aux azaindolines souhaitées dans la plupart des cas (schéma III-16).

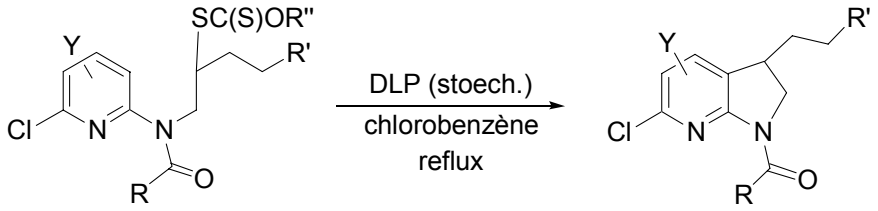
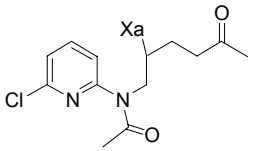
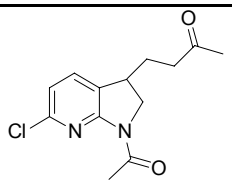
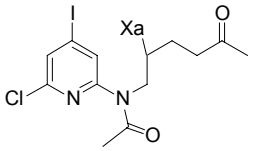
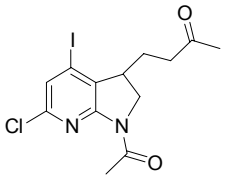


Schéma III-16 *Cyclisations radicalaires*

Les résultats de ces cyclisations sont rassemblés dans le tableau III-2.

Xanthate adduit	Azaindoline	Rendement
 **III-14**	 **III-23**	**50%**
 **III-15**	 **III-24**	**50%***

[95] Pour la synthèse de ce xanthate voir : Biadatti, T.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 19.

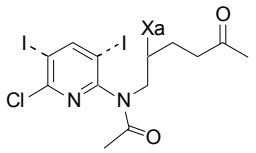
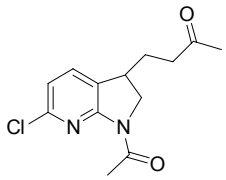
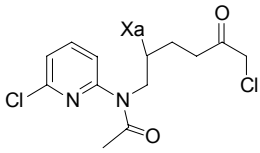
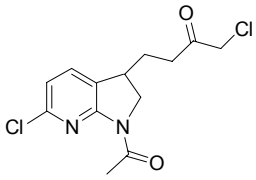
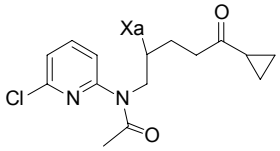
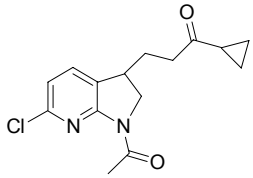
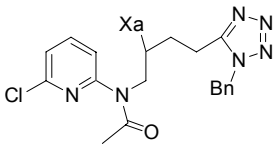
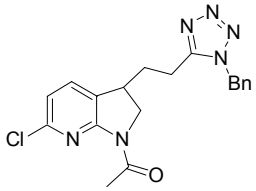
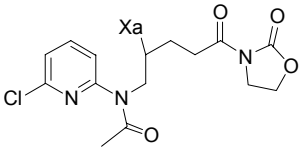
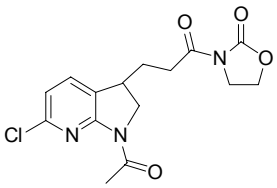
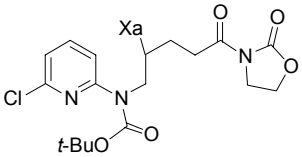
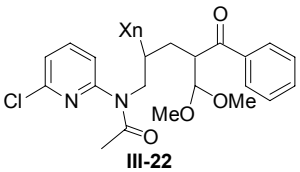
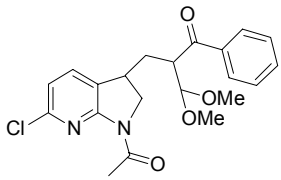
 III-16	 III-23	**40%**
 III-17	 III-25	**45%**
 III-18	 III-26	**57%**
 III-19	 III-27	**43%**
 III-20	 III-28	**66%**
 III-21	Produit de structure indéterminée (voir plus loin)	
 III-22	 III-29	**54%****

Tableau III-2 Xa = SC(S)OEt, Xn = SC(S)O*neo*Pn. (*) Rendement sur les deux étapes. (**) 2 diastéréoisomères obtenus.

Les rendements en produits cyclisés sont moyens en général, ce qui témoigne d'une étape de cyclisation peu efficace. La chimie radicalaire des xanthates permet donc de

réaliser des cyclisations peu favorisées, ce qui est fort appréciable. Cependant, les résultats obtenus nécessitent quelques commentaires.

- ***Discussion des résultats***

⇒ *Influence de l'atome d'iode*

Dans le cas de l'oléfine **III-05** possédant un atome d'iode, une séquence 'one-pot' d'addition/cyclisation a été réalisée puisqu'il avait été découvert que la cyclisation dans ce cas était très efficace (schéma III-17).

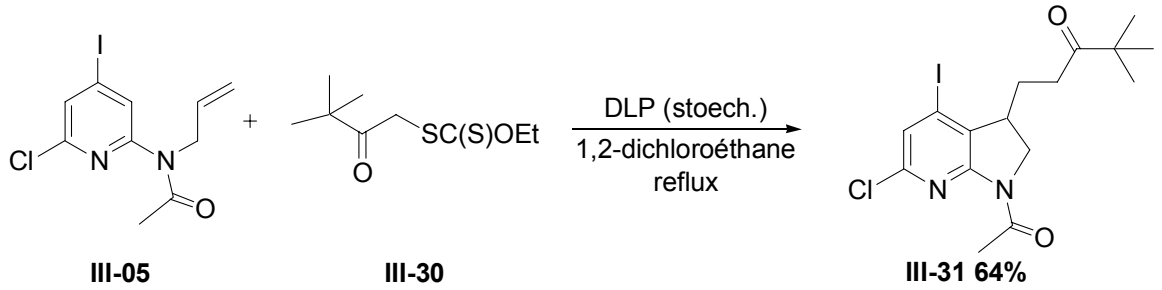


Schéma III-17

Aussi le composé **III-31** est obtenu avec un rendement de 64% supérieur à celui obtenu lors de la séquence où l'adduit est isolé. La présence de l'halogène en position 4 appauvrit donc suffisamment le noyau pyridinique afin que le radical issu de l'addition, qui a un caractère plutôt nucléophile, cyclise plus rapidement sur la pyridine. Par rapport aux résultats obtenus lors de la synthèse d'azaoxindoles, pour lesquels la présence d'un halogène sur l'aromatique n'avait que peu d'influence sur la cyclisation (*cf* chapitre II), la préparation d'azaindolines semble dépendre plus fortement de la densité électronique de la pyridine. Ceci résulte probablement d'une étape de cyclisation moins efficace du fait de l'absence d'un élément comprimant le système et permettant l'attaque rapide du radical sur l'aromatique.

⇒ *Levée de l'incertitude sur la position de l'iode pour le composé **III-06***

Lors de la mise en réaction radicalaire de cyclisation de l'adduit **III-16**, suivant la position de l'atome d'iode, deux produits bien différents devraient être obtenus (schéma III-18).

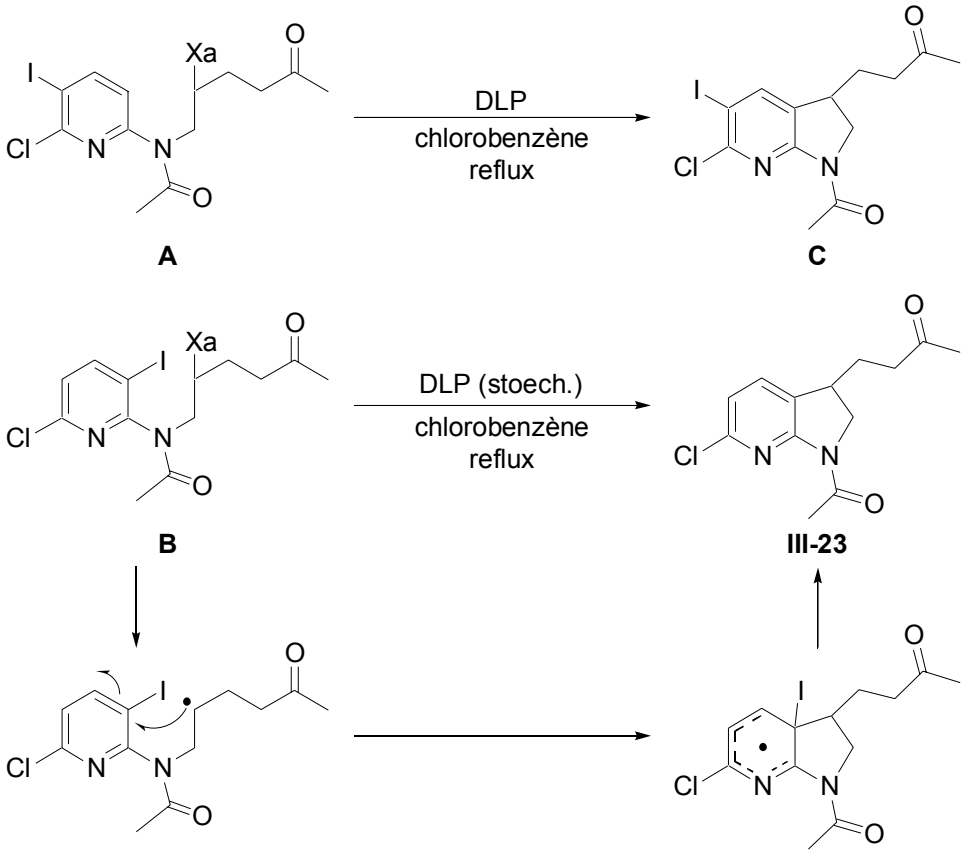


Schéma III-18

Si notre adduit est le composé **A**, il devrait engendrer sans difficulté le produit de cyclisation 'normal' **C** comportant toujours l'atome d'iode. Cependant, le composé **III-23,** obtenu de manière majoritaire au terme de la réaction radicalaire du xanthate **III-16**, ne comporte plus d'atome d'iode. Aussi, l'azaindoline obtenue provient probablement de l'adduit **B**, par cyclisation du radical initial sur la position portant l'halogène. La réaromatisation du noyau entraîne l'expulsion de l'atome d'iode et fournit le composé **III-23**. La confirmation définitive de notre hypothèse a été effectuée à l'aide d'une seconde réaction radicalaire (schéma III-19).

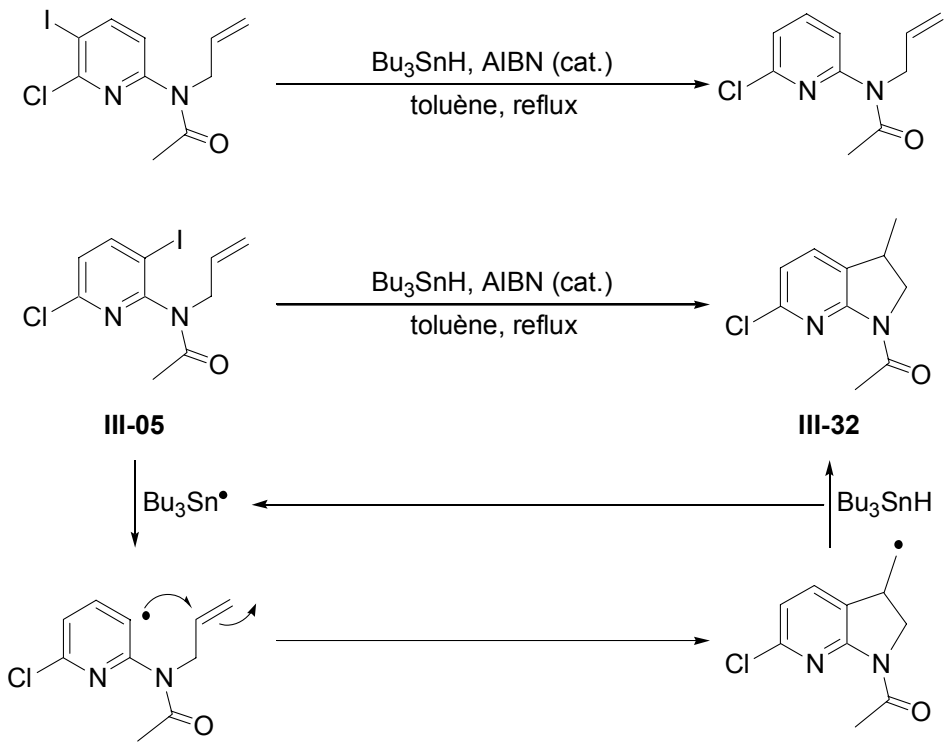


Schéma III-19

Lors de la mise en conditions radicalaires de cyclisation utilisant l'hydrure de tributylétain et une quantité substoechiométrique d'AIBN comme amorceur, l'oléfine **III-05** a permis d'obtenir l'azaindoline **III-32** comme produit majoritaire. Cet hétérocycle provient d'une cyclisation intramoléculaire du radical aryle, engendré à partir de l'aminopyridine ayant l'atome d'iode en *ortho* par rapport à l'amine. Si l'atome d'iode se trouvait en position *para* de l'amine sur la pyridine, seul le produit de réduction du radical initial aurait été obtenu. Cette expérience supplémentaire a donc permis de valider notre hypothèse, à savoir qu'à partir de l'aminopyridine **MS02**, la substitution de l'atome de chlore par l'allylamine s'effectue principalement sur la position adjacente à l'atome d'iode (les effets électroniques prenant probablement l'ascendant sur l'encombrement stérique).

⇒ *Influence du groupement protecteur de l'amine*

Il est intéressant de noter également que le composé **III-21**, qui comporte un groupement Boc sur l'amine, n'a pas permis d'obtenir le produit de cyclisation attendu. A sa place, un composé de structure très originale a été engendré. Les analyses de masse indiquent qu'il ne possède plus d'atome de chlore mais un atome d'oxygène. La structure proposée pour ce composé est représentée dans le schéma III-20.

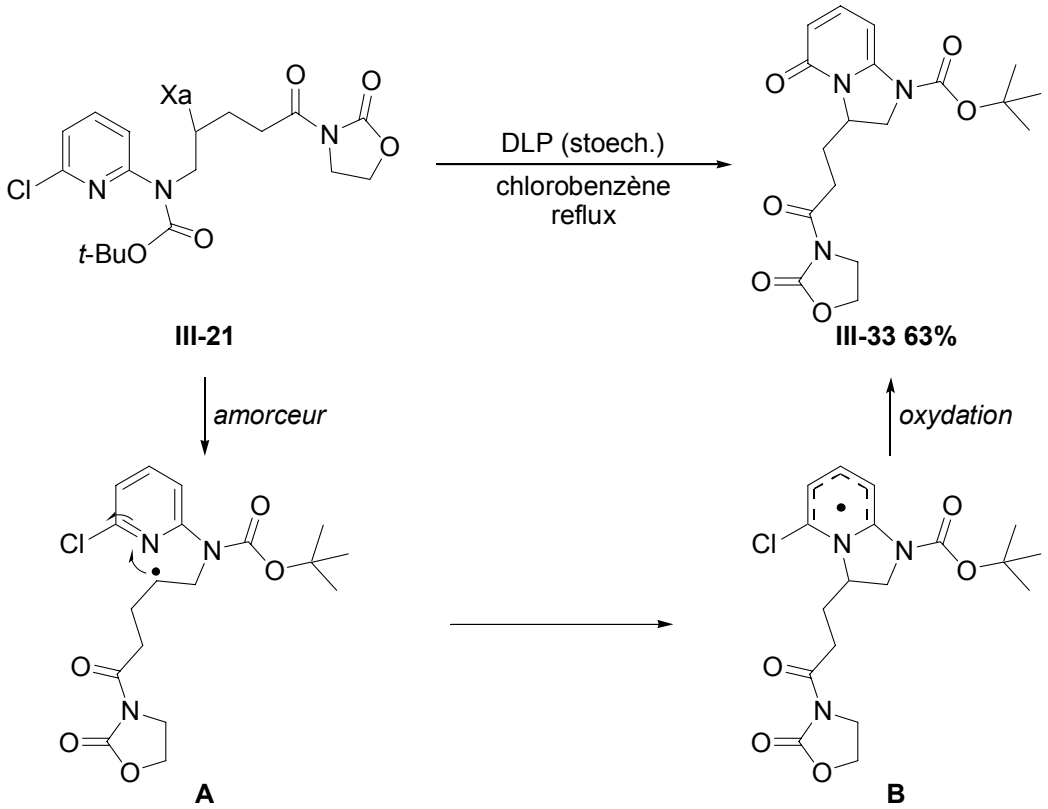


Schéma III-20

Du fait du groupement Boc, le radical **A** issu du xanthate ne peut cycliser de manière usuelle sur la pyridine et n'a d'autre choix que de cycliser sur l'atome d'azote pour engendrer l'espèce **B**. Celle-ci peut alors être oxydée dans le milieu réactionnel pour fournir la pyridinone **III-33** avec un rendement de 63%. La structure de la molécule a finalement été confirmée à partir d'une analyse par diffraction des rayons X (figure III-5).

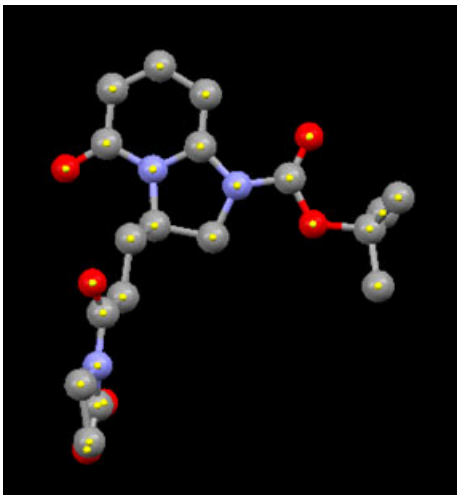


Figure III-5

Ce type d'addition radicalaire sur l'atome d'azote d'une pyridine n'a jamais été observé à notre connaissance et donne accès à des dérivés de structure très intéressante.

Malheureusement, le temps nous a manqué durant ce travail de thèse pour approfondir davantage cette réactivité inattendue qui nécessiterait bien d'autres expériences.

Au terme de cette étude, nous pouvons constater que la cyclisation a pu être réalisée avec des rendements corrects voire bons dans certains cas, malgré la difficulté de la réaction radicalaire. L'utilisation des xanthates a également été testée pour la préparation d'autres azaindolines.

2. Au départ d'une 3-amino-pyridine

a. Premiers essais

Les premiers essais réalisés pour la préparation de 6-azaindolines ont pour produit de départ la 3-amino-2-chloropyridine. La préparation de l'oléfine commence par une acylation par le chlorure d'acétyle puis par une alkylation par le bromure d'allyle (schéma III-21).

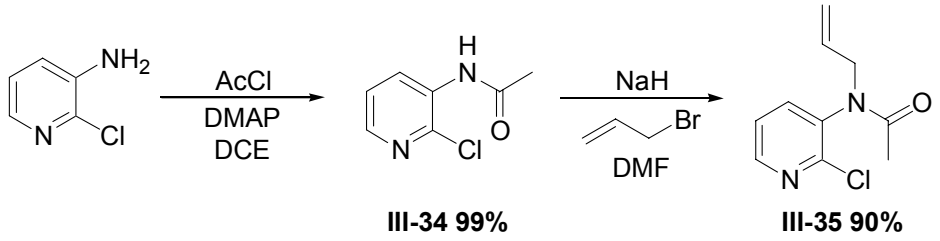


Schéma III-21

Le piège radicalaire **III-35** est obtenu avec un bon rendement sur les deux étapes. Il est alors mis en réaction dans les conditions radicalaires d'addition intermoléculaire avec le xanthate dérivé de l'acétate d'éthyle (schéma III-22).

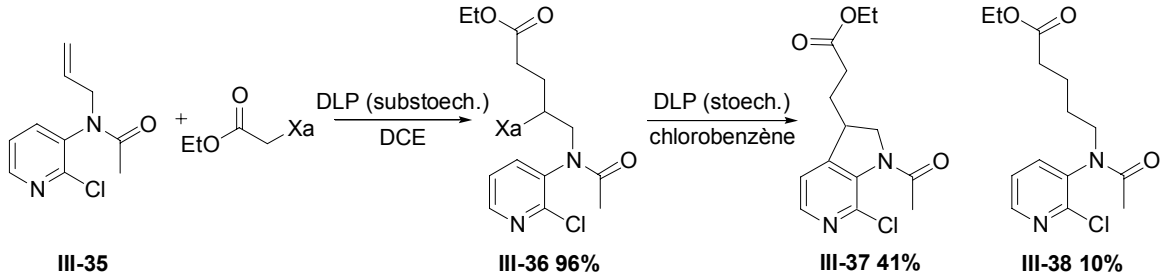
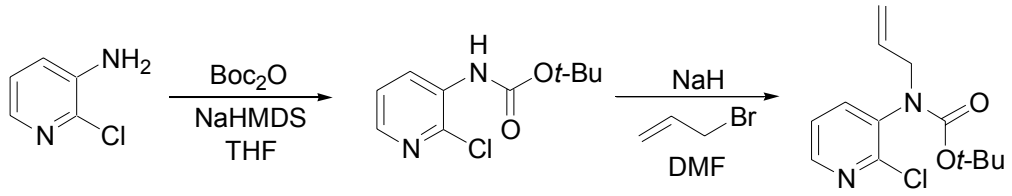


Schéma III-22

Le xanthate adduit **III-36** est obtenu avec un très bon rendement de 96% puis est mis en réaction pour la cyclisation radicalaire. Il permet d'engendrer le dérivé de type 6-azaindoline **III-37** avec un rendement de 41%. Ce dernier résultat peut sembler peu encourageant mais il est certainement très bon compte tenu de la complexité de la réaction.

En effet, le système, comme précédemment, n'est pas favorable à la cyclisation probablement du fait d'une gêne stérique. C'est la raison pour laquelle, le produit **III-38,** issu de la réduction prématurée du radical a d'ailleurs été isolé avec un rendement de 10%. La présence de ce produit, dont la formation n'est pas favorisée dans nos conditions non réductrices, témoigne d'une grande difficulté du processus de cyclisation.

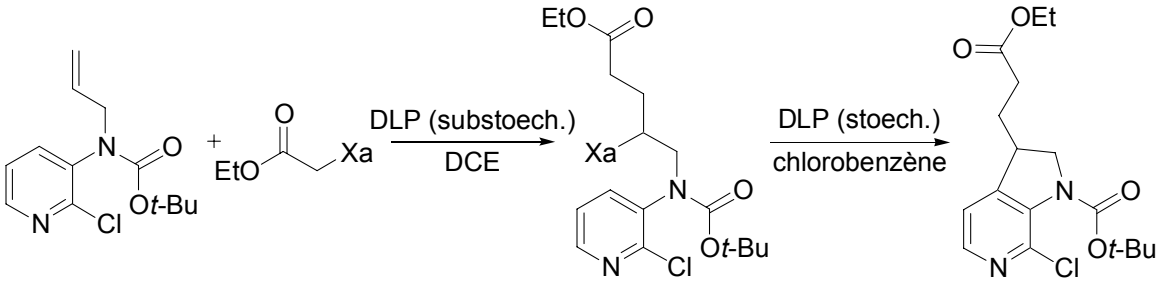
Ayant obtenu des résultats surprenant lors du changement du groupe protecteur de l'amine dans le paragraphe précédent, nous avons voulu tester l'oléfine comportant un groupement Boc sur l'amine (schéma III-23).



III-39 98% **III-40 >98%**

Schéma III-23

Le piège radicalaire **III-40** est obtenu avec un très bon rendement au terme des étapes d'acylation[96] et d'alkylation. Il a alors été engagé dans la même séquence radicalaire que l'oléfine **III-35** (schéma III-24).



III-40 **III-41 85%** **III-42 50%**

Schéma III-24

On constate qu'il n'y a aucune différence de réactivité dans le cas de cette oléfine pour les rendements en composés adduits et cyclisés. La protection sous forme de *tert*-butyloxycarbamate conduit à une cyclisation 'normale' du xanthate **III-41**. En effet, le groupement protecteur n'exerce probablement pas une gêne stérique suffisante avec l'atome de chlore pour empêcher la cyclisation sur la position 4 de la pyridine. Afin de s'en rendre définitivement compte, un autre précurseur radicalaire comportant l'amine en position 3 de la pyridine a été synthétisé.

---

[96] Kelly, T. A.; McNeil, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9003.

b. 3-amino-6-chloropyridine comme produit de départ

Au départ de la 3-amino-6-chloropyridine protégée par un groupement Boc[97], l'oléfine **III-43**, piège de la réaction d'addition radicalaire, est aisément préparée comme précédemment (schéma III-25).

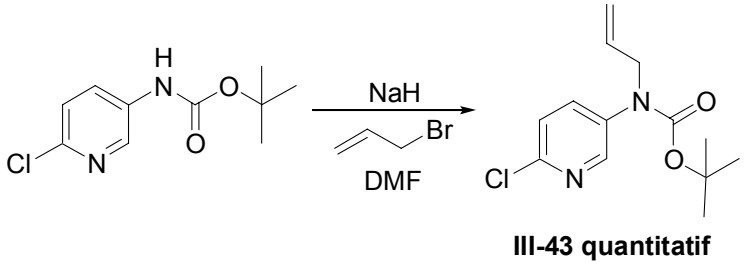


Schéma III-25

Cette oléfine a alors été placée dans des conditions radicalaires d'addition intermoléculaire avec le xanthate dérivé de l'acétate d'éthyle, comme précédemment (schéma III-26).

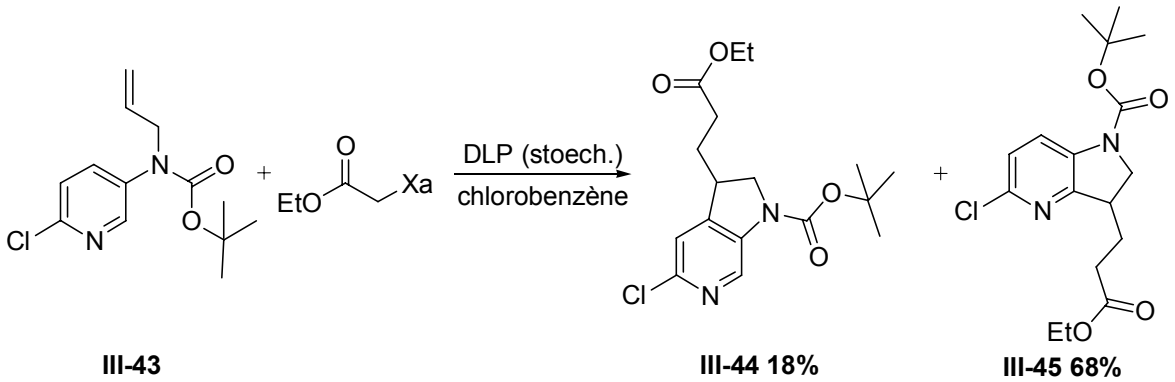


Schéma III-26

Au cours de la réaction d'addition, la formation concomitante de l'adduit et des produits de cyclisation a pu être observée. Aussi, l'addition radicalaire intramoléculaire semblant très efficace, la séquence d'addition/cyclisation a été réalisée selon un protocole 'one-pot', en ajoutant une quantité stoechiométrique d'amorceur. A l'issue de la réaction, les azaindolines **III-44** et **III-45** ont pu être isolées. Comme prévu, la substitution de la pyridine a pu être réalisée de manière très efficace puisque le rendement en produits de cyclisation atteint 86%. On peut également noter que la cyclisation est beaucoup plus efficace sur la position 2 de la pyridine par rapport à la position 4 (les deux isomères sont obtenus dans un rapport 4 :1). La position 4 n'étant donc pas forcément la plus activée

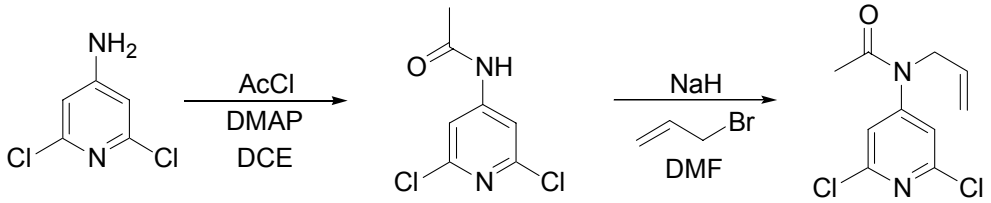
[97] Préparée à partir de la 3-amino-6-chloropyridine selon une procédure décrite dans la littérature : Rewcastle, G. W.; Denney, W. A.; Winters, R. T.; Colbry, N. L.; Showalter, H. D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, *18*, 2221.

envers la cyclisation radicalaire, la formation de l'azaindoline **III-42** précédente avec un rendement de 50% devient fort appréciable. Cette différence de réactivité des positions de la pyridine envers les cyclisations radicalaires avec les xanthates n'est pas aisée à rationaliser comme nous avons pu le mentionner dans le chapitre I mais constitue certainement un atout considérable puisqu'elle permet d'obtenir presque sélectivement toutes les azaindolines souhaitées (par une protection adéquate du noyau aromatique).

Enfin, la dernière classe d'azaindolines dont la synthèse a été envisagée a pour produit de départ une aminopyridine dont l'atome d'azote se trouve en position 4 sur le cycle aromatique.

3. Au départ d'une 4-amino-pyridine

La pyridine commerciale utilisée est la 4-amino-2,6-dichloropyridine. Celle-ci comporte deux atomes de chlore dans les positions adjacentes à l'atome d'azote endocyclique, à la différence des aminopyridines employées précédemment. L'oléfine de départ a été préparée comme précédemment (schéma III-27).



III-46 >99% **III-47 82%**

Schéma III-27

Le piège radicalaire **III-47** est obtenu avec un bon rendement après les deux étapes usuelles. Il est alors engagé dans la séquence d'addition/cyclisation avec le xanthate dérivé de l'acétone (schéma III-28).

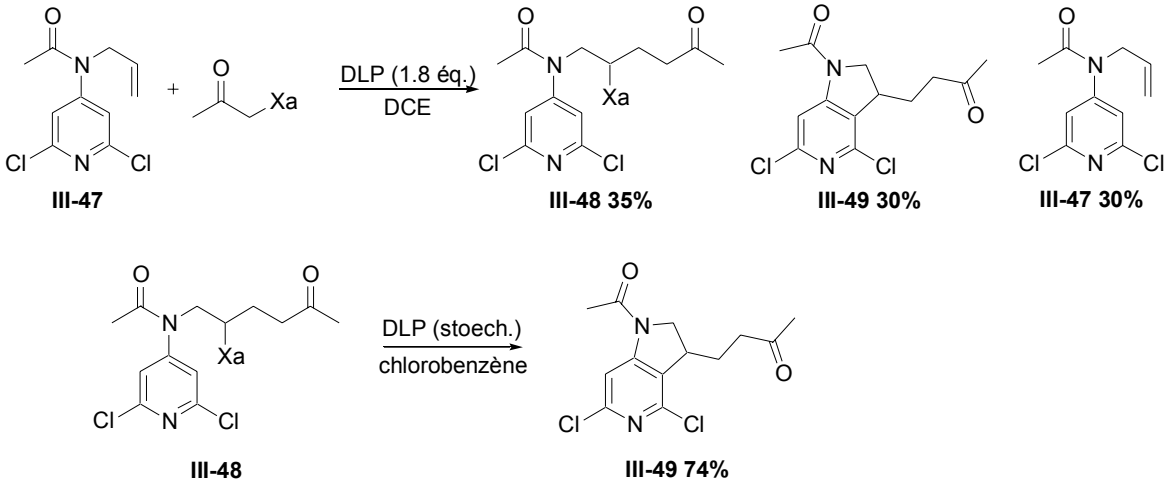


Schéma III-28

Lors de l'étape d'addition, après l'addition de 1.8 équivalents de peroxyde de dilauroyle, l'oléfine **III-47** de départ (présente en défaut au début de la réaction) a été isolée à hauteur de 30% après l'arrêt de la réaction. Les deux autres produits isolés sont le xanthate adduit **III-48** (avec 35% de rendement) et l'azaindoline **III-49** (à hauteur de 30%). Cette très bonne balance de masse à l'issue de ce premier essai avait déjà été observée dans la cyclisation précédente pour la synthèse des azaindolines. D'autre part, le produit de cyclisation est également apparu dès l'étape d'addition comme dans le cas du composé **III-05** et **III-44** précédent. Ces deux observations témoignent donc d'une très grande efficacité dans l'étape de cyclisation. On peut donc faire le rapprochement avec l'exemple précédent et présumer que le noyau aromatique étant encore plus déficient en électrons (substitution par un halogène supplémentaire), la cyclisation du radical alkyle secondaire est beaucoup plus rapide malgré une conformation du système non optimale. Ceci a par ailleurs été confirmé en effectuant la cyclisation du xanthate **III-48** qui a fourni le dérivé de type 5-azaindoline **III-49** avec un bon rendement de 74%.

Ce résultat nous a donc permis d'envisager une synthèse 'one-pot' de l'azaindoline à partir de l'oléfine **III-47**, sans isoler le produit d'addition, comme dans le paragraphe précédent (schéma III-29).

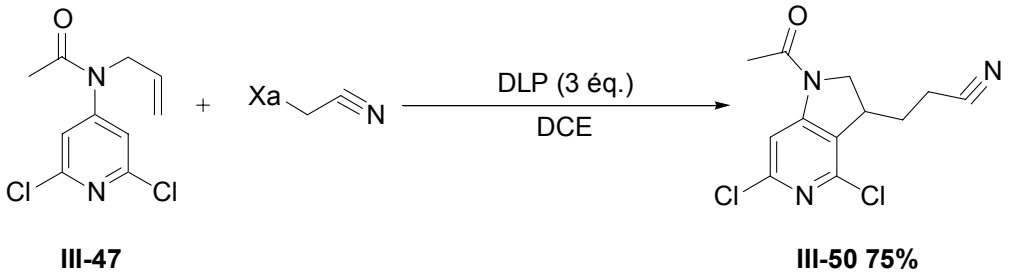


Schéma III-29

La mise en réaction radicalaire de l'oléfine **III-47** en présence d'un excès de xanthate dérivé de l'acétonitrile a permis d'obtenir, après l'addition de 3 équivalents de peroxyde de dilauroyle, l'azaindoline **III-50** attendue avec un très bon rendement de 75%.

Conclusions et perspectives

Cette voie d'accès aux azaindolines permet donc d'introduire une grande diversité de fonctionnalités selon le xanthate utilisé et s'inscrit aisément en complément des méthodes existantes, encore limitées. On verra dans le chapitre V comment plusieurs de ces composés ont pu subir des transformations ultérieures, notamment pour obtenir des azaindoles, permettant ainsi la réalisation d'une mini-librairie d'analogues.

On pourrait également aisément envisager de préparer divers analogues de la DMAP, qui n'avaient pu être synthétisés et testés jusqu'à présent, faute d'une voie d'accès efficace.

Lors de la préparation des azaindolines, il a été observé que le caractère déficient en électrons de la pyridine joue un rôle plus important lors de la cyclisation par comparaison aux azaoxindoles, ce qui nous laisse penser qu'il s'agit d'un processus plus lent, du fait de la flexible conformationnelle induite par la chaîne aliphatique. Aussi cette observation peut être mise à profit par l'emploi de pyridines diversement substituées par des halogènes, leur présence permettant d'améliorer les rendements et d'offrir des possibilités de transformations ultérieures diverses (*cf* chapitre V pour un exemple).

Tout comme dans le chapitre précédent, la régiosélectivité observée lors de la cyclisation, en résonance avec les travaux antérieurs de la littérature, ne semble pas trouver de rationalisation évidente dans les quelques expériences effectuées. Une étude plus approfondie de cet atout non négligeable des noyaux pyridiniques serait donc envisageable. Notamment, il serait intéressant d'étudier la réactivité et régiosélectivité des cyclisations radicalaires en utilisant les xanthates comme source de radicaux sur des pyridines protonées ou *N*-oxydées.

La découverte d'une cyclisation inattendue sur l'atome d'azote endocyclique de la pyridine, lors de la substitution par le Boc de l'atome d'azote exocyclique, explique probablement le rendement modeste lors de la préparation des 7-azaindolines. Cette cyclisation alternative est peut être également à l'origine de la différence de rendement obtenue par Harrowven au chapitre I (schéma I-16). Ce nouveau mode de cyclisation permet en outre d'envisager une nouvelle voie de synthèse très aisée de pyridones

diversement substituées. En outre, l'importance de l'atome de chlore pour l'oxydation devrait également être étudiée plus en détail.

Enfin, tout comme précédemment, l'extension de cette méthodologie à d'autres hétérocycles aromatiques est tout à fait envisageable.

IV. Synthèse de cycles azotés à 6 et 7 chaînons accolés à une pyridine

Introduction

Les tétrahydronaphtyridines, de structure analogue aux naphtyridines, possèdent des propriétés pharmaceutiques intéressantes. Les dihydronaphtyridinones permettent quant à elles, un accès facile aux naphtyridinones, ayant également une grande importance en biologie. Ces composés peuvent être aisément préparés par des réactions d'interconversion, soit par oxydation soit par réduction (figure IV-1). Mais ils peuvent également être préparés par des stratégies de synthèse basées sur la construction des liaisons (N)-Ar, (C)-Ar, amide par exemple, à partir de précurseurs acycliques.

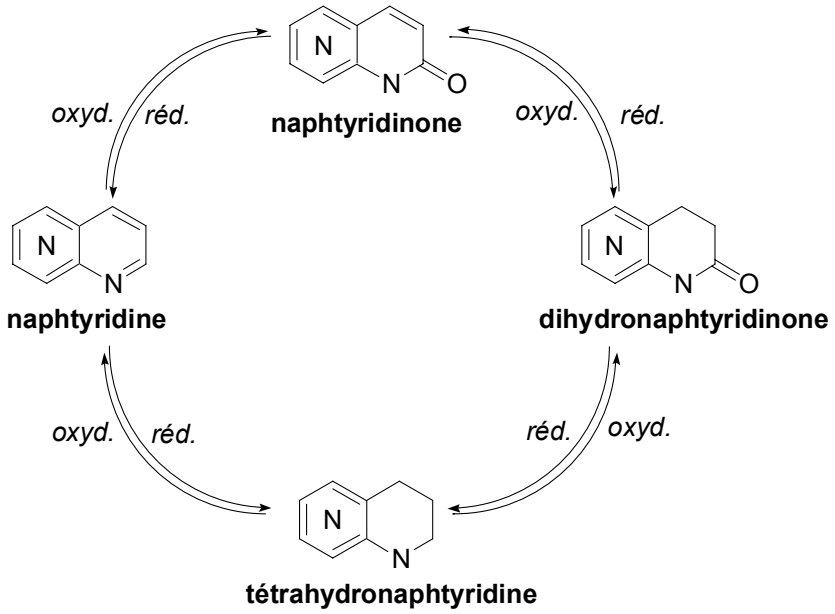


Figure IV-1 *Relation structurale entre les naphtyridines*

Ces dernières années ont vu l'émergence de composés dérivés de tétrahydronaphtyridines dans le domaine pharmaceutique, notamment chez Merck (figure IV-2).[98]

[98] Hutchinson, J. H.; Halczenko, W.; Brashear, K. M.; Breslin, M. J.; Coleman, P. J.; Duong, L. T.; Fernandez-Metzler, C.; Gentile, M. A.; Fisher, J. E.; Hartman, G. D.; Huff, J. R.; Kimmel, D. B.; Leu, C.-T.; Meissner, R. S.; Merkle, K.; Nagy, R.; Pennypacker, B.; Perkins, J. J.; Prueksaritanont, T.; Rodan, G. A.; Varga, S. L.; Wesolowski, G. A.; Zartman, A. E.; Rodan, S. B.; Duggan, M. E. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4790.

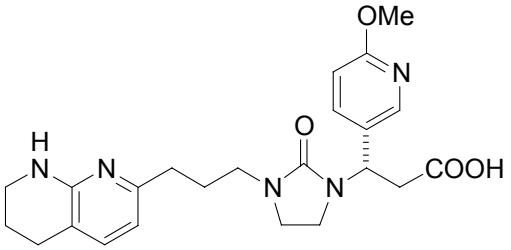


Figure IV-2 *Exemple de tétrahydronaphtyridine développée chez Merck*

La préparation de l'hétérocycle azoté a été réalisée par hydrogénation d'une naphtyridine. Cette méthode, de loin la plus employée, ne sera pas abordée dans la partie qui va suivre, concernant la préparation des tétrahydronaphtyridines et dihydronaphtyridinones.

La dernière partie de ce chapitre abordera la préparation de tétrahydropyridoazépinones, dont certains dérivés peuvent également être utilisés dans le domaine pharmaceutique.[99]

A. Préparation de tétrahydronaphtyridines et de dihydronaphtyridinones.

1. Quelques méthodes de synthèse

a. Par substitution électrophile aromatique

Cette méthode repose sur la fermeture du cycle azoté au cours d'une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire. Par exemple, à partir de l'aminopyridine **DP01**, le composé **DP02** est obtenu avec un bon rendement (schéma IV-1).[81]

[99] Keen, S. P.; Cowden, C. J.; Bishop, B. C.; Brands, K. M. J.; Davies, A. J.; Dolling, U. H.; Lieberman, D. R.; Stewart, G. W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1771.

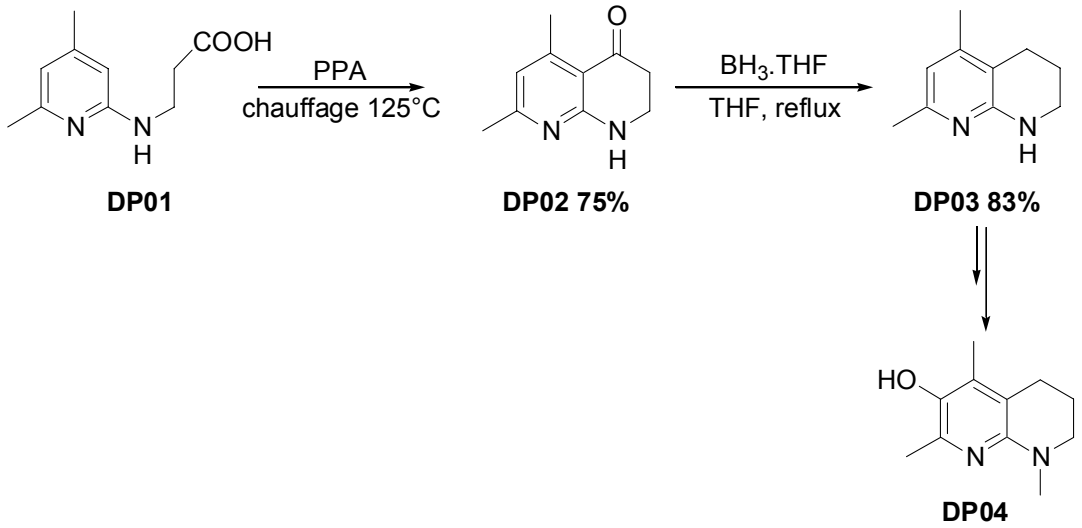


Schéma IV-1

La tétrahydronaphtyridine **DP03** désirée est alors engendrée par réduction du substrat **DP02**. Cette méthode donne de bons résultats et permet aux auteurs d'accéder au composé **DP04** ayant de très bonnes propriétés anti-oxydantes. Cependant, la réaction de Friedel-Crafts est limitée aux pyridines enrichies en électrons et l'accès aux précurseurs de type **DP01** n'est pas toujours aisé.

b. Par cycloaddition [4+2]

Tout comme pour la formation des azaindolines, la réaction de Diels-Alder à demande inverse d'électron a permis la construction de cycles azotés à 6 chaînons accolés à une pyridine. Dans les années 80, l'équipe de Möhrle[77] a mis au point une cycloaddition de type [4+2] entre des triazines et des acétals de lactames (schéma IV-2).

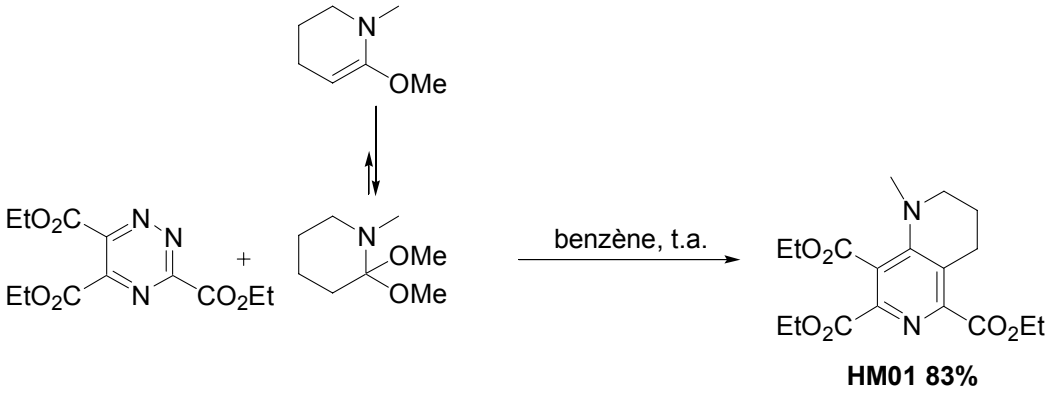


Schéma IV-2

Malgré un bon rendement de la réaction, elle reste très limitée quant aux réactifs de départs et d'autres tentatives réalisées par d'autres groupes ne se sont pas avérées concluantes.[80b]

Un autre type de cycloaddition [4+2] a été effectuée récemment par le groupe de Lau.[72] Cette voie de synthèse met en jeu des aminopyridines convenablement substituées qui réagissent sous l'action d'un acide de Lewis avec une oléfine pour former les tétrahydronaphtyridines (schéma IV-3).

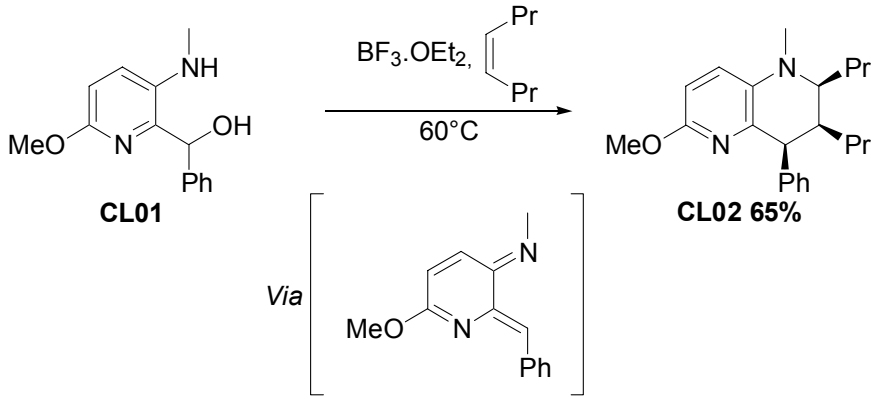


Schéma IV-3

La réaction fait intervenir un intermédiaire diénique, après déshydratation du composé **CL01**, qui peut réagir avec l'oléfine présente dans le milieu pour obtenir le bicycle **CL02** attendu avec un rendement convenable. La réaction est stéréosélective, avec une relation *cis* entre les substituants comme dans le cas d'une réaction de cycloaddition [4+2] *endo*. Cependant, les auteurs n'ayant rapporté que peu d'exemples, il est fort probable que la réaction soit limitée à une faible diversité de substrats.

c. Par réaction de Chichibabin

Après des premiers essais de réaction intramoléculaire de Chichibabin pour la synthèse des tétrahydronaphtyridines par l'équipe de Hawes,[100] les laboratoires Merck ont récemment mis au point des conditions pour cette transformation en vue d'obtenir un composé d'intérêt biologique (schéma IV-4).[101]

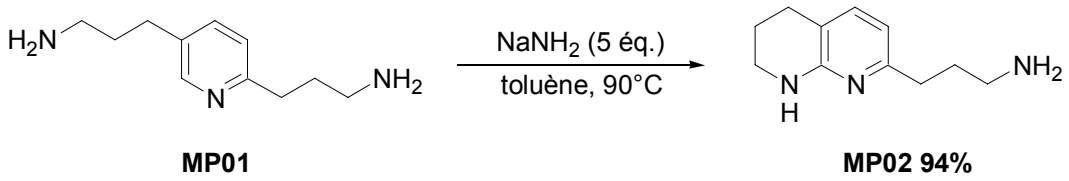


Schéma IV-4

[100] (a) Hawes, E. M.; Wibberley, D. G. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 315. (b) Hawes, E. M.; Davis, H. L. *J. Heterocyclic Chem.* **1973**, *10,* 39.
[101] Palucki, M.; Hughes, D. L.; Yasuda, N.; Yang, C. H.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6811.

L'optimisation des conditions de réaction a permis d'obtenir le composé **MP02** avec un excellent rendement. Les auteurs tirent parti de la grande différence électronique des positions 2, 3 et 4 de la pyridine afin d'obtenir une réaction complètement régiosélective. Cette méthode est très attrayante mais nécessite quand même des conditions de réaction assez drastiques pour être largement généralisable.

d. Par formation de la liaison amide

La préparation de dihydronaphtyridinones par formation de la liaison peptidique a été récemment rapportée par les laboratoires Glaxo-Smith-Kline[102] à partir d'un substrat convenablement substitué (schéma IV-5).

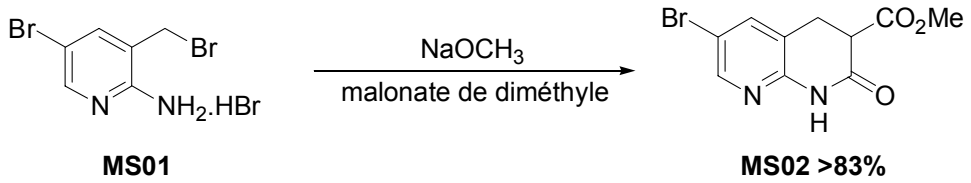


Schéma IV-5

Cette voie d'accès donne un bon rendement mais la préparation des précurseurs reste longue.

Des voies d'accès dans des conditions réductrices ont également été étudiées à partir de nitropyridines.[103] Récemment, les laboratoires Merck ont utilisé cette méthode, consistant en une condensation d'une aminopyridine (masquée sous la forme d'un nitro) sur une chaîne latérale possédant un groupe carbonyle (schéma IV-6).[104]

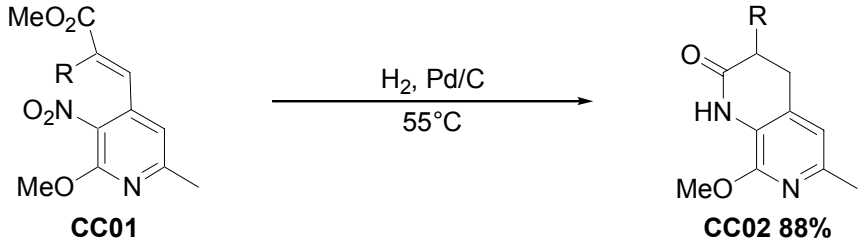


Schéma IV-6

---

[102] Seefeld, M. A.; Miller, W. H.; Newlander, K. A.; Burgess, W. J.; DeWolf, W. E.; Elkins, P. A.; Head, M. S.; Jakas, D. R.; Janson, C. A.; Keller, P. M.; Manley, P. J.; Moore, T. D.; Payne, D. J.; Pearson, S.; Polizzi, B. J.; Qiu, X. Y.; Rittenhouse, S. F.; Uzinskas, I. N.; Wallis, N. G.; Huffmann, W. F. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1627.

[103] (a) Frydman, B.; Despuy, M. E.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965,** *87,* 3530. (b) Frydman, B.; Los, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 450. (c) Frydman, B.; Buldain, G.; Repetto, J. C. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1824.

[104] Coburn, C. A.; Rush, D. M.; Williams, P. D.; Homnick, C.; Lyle, E. A.; Lewis, S. D.; Lucas, B. J.; Di Muzio-Mower, J. M.; Juliano, M.; Krueger, J. A.; Vastag, K.; Chen, I. W.; Vacca, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1069.

e. Par *ortho*-métallation dirigée

Comme nous l'avions mentionné dans le chapitre précédent, la préparation des tétrahydronaphtyridines a également été réalisée par *ortho*-lithiation dirigée d'aminopyridines suivie d'une alkylation par des composés halogénés et une cyclisation *in situ* (schéma III-6). Cette voie d'accès est efficace mais reste limitée en terme de disponibilité des substrats halogénés.

Cet inventaire, non exhaustif, des méthodes les plus généralement rencontrées pour la préparation des tétrahydronaphtyridines et dihydronaphtyridinones, rend compte d'un grand besoin d'une méthode efficace, généralisable et peu contraignante, pour la synthèse de ces dérivés dont l'intérêt biologique ne laisse aucun doute. C'est donc dans cette optique et dans le but d'explorer les possibilités qu'offre la chimie radicalaire des xanthates, qu'une nouvelle voie d'accès à ces composés a été étudiée.

2. Nouvel accès aux tétrahydronaphtyridines et dihydronaphtyridinones *via* les xanthates

a. Préparation de tétrahydronaphtyridines

Les premiers essais réalisés durant ce travail de thèse concernent la préparation de tétrahydronaphtyridines. Forts du succès obtenu lors de la séquence d'addition/cyclisation pour la formation des azaindolines (*cf.* chapitre III), nous avons voulu appliquer cette même voie d'accès pour former un cycle à 6 chaînons accolé à la pyridine (schéma IV-7).

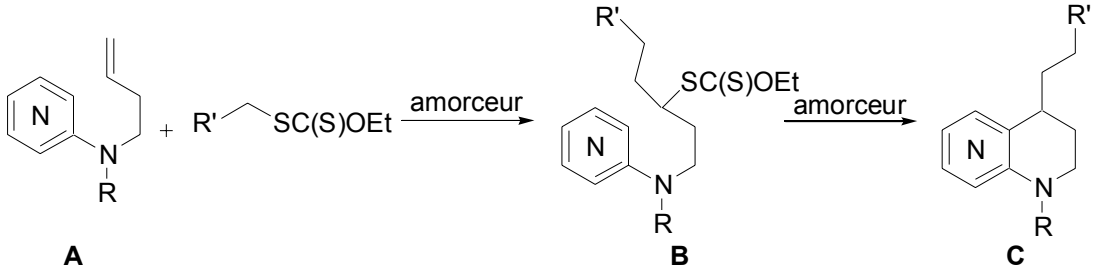


Schéma IV-7

Une aminopyridine substituée par un groupement homoallyle de type **A**, pourrait subir une attaque radicalaire d'un xanthate sur l'oléfine terminale afin d'engendrer le composé **B**. Celui-ci, mis dans des conditions radicalaires de cyclisation, pourrait permettre d'obtenir une tétrahydronaphtyridine **C**.

- ***Amine en position 2 sur la pyridine***

Au départ de la 2,6-dichloropyridine, il est possible d'effectuer une substitution nucléophile aromatique afin d'obtenir l'aminopyridine **IV-01** désirée (schéma IV-8).

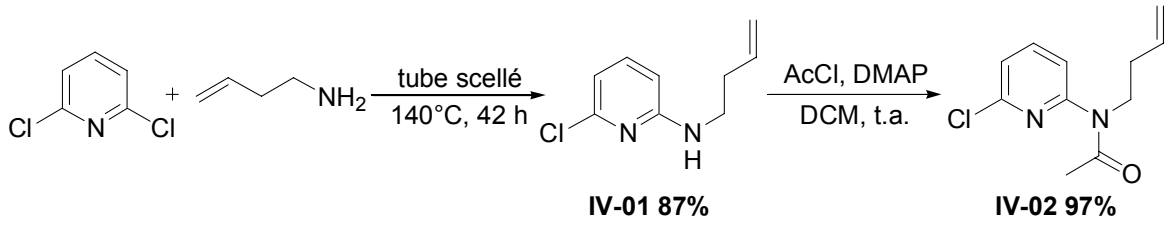


Schéma IV-8

La réaction en tube scellé à 140°C de la 2,6-dichloropyridine avec l'homoallylamine[105] permet d'obtenir le composé **IV-01** avec un bon rendement de 87%. Celui-ci est alors acylé sans difficulté pour fournir l'oléfine **IV-02** nécessaire à la séquence envisagée.

La méthode radicalaire a alors été testée au départ de cette aminopyridine, en utilisant les xanthates dérivés de l'acétone et de l'acétonitrile (schéma IV-9).

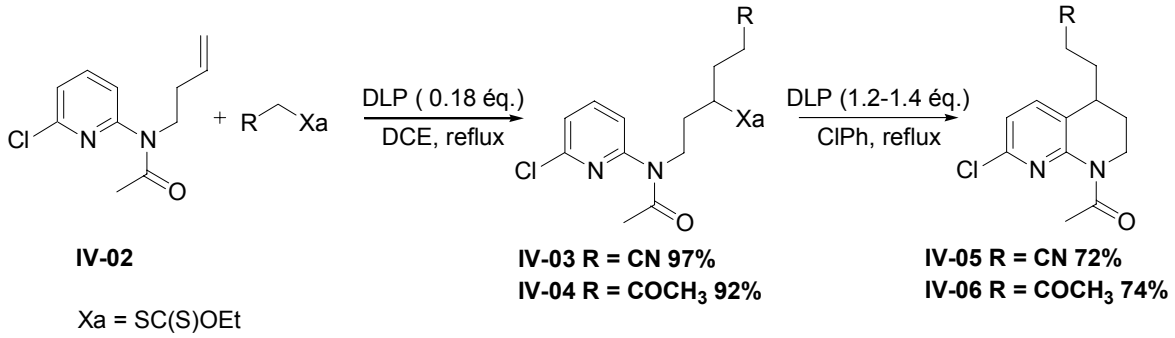


Schéma IV-9

L'étape d'addition radicalaire fournit les xanthates adduits **IV-03** et **IV-04** avec d'excellents rendements. Ceux-ci ont alors été engagés dans l'étape de cyclisation radicalaire sur le noyau aromatique pour fournir les tétrahydronaphtyridines **IV-05** et **IV-06** avec de bons rendements également. Il est intéressant de noter que la séquence d'addition/cyclisation appliquée à la formation de cycles azotés saturés à 6 chaînons est beaucoup plus efficace que dans le cas des azaindolines. Ceci rend compte de la plus grande flexibilité de la chaîne aliphatique. Le radical issu des xanthates **IV-03** et **IV-04** peut donc 's'approcher' davantage de la pyridine pour s'additionner.

La voie d'accès ayant donné de bons résultats dans le cadre des 2-aminopyridines, il a alors été envisagé d'étudier le cas d'une amine en position 3 sur la pyridine.

---

[105] Obtenue par réduction du nitrile correspondant : Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Pons, J.-F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7197.

•***Amine en position 3 sur la pyridine***

Au départ de la 3-amino-2-chloropyridine, l'accès à l'homoallylamine désirée a été réalisé par alkylation (schéma IV-10).

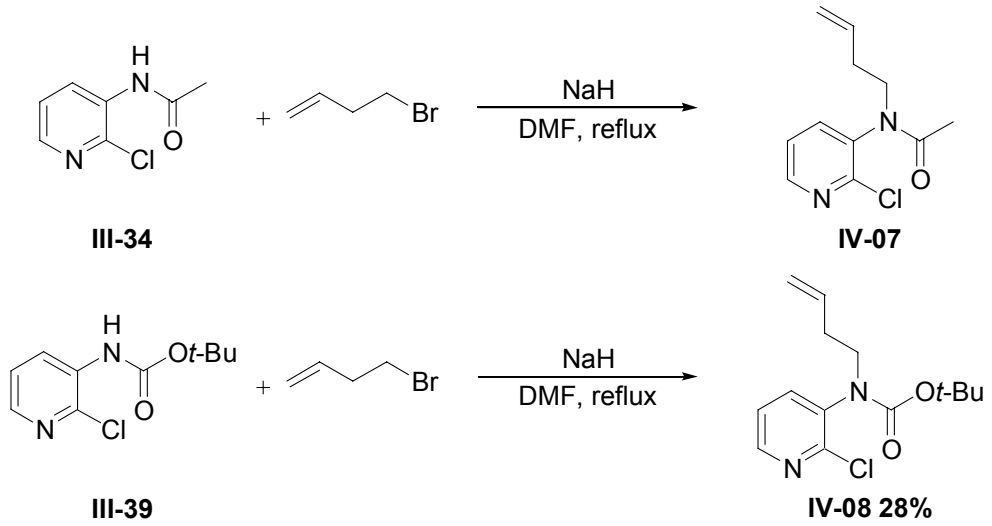


Schéma IV-10

L'alkylation par le 3-bromobutène du composé **III-34**,[106] n'a pas permis d'effectuer une conversion totale du produit de départ et il n'a pas été possible de séparer les deux composés par chromatographie sur gel de silice du brut réactionnel. Aussi, la même réaction fut réalisée sur l'aminopyridine **III-39**.[106] Celle-ci n'a pas été complètement transformée en oléfine **IV-8**, mais l'oléfine obtenue a pu être isolée avec un faible rendement de 28%. Disposant d'assez de réactif pour tester notre séquence d'addition/cyclisation, le composé **IV-08** fut engagé dans les conditions radicalaires standards d'addition intermoléculaire en présence du xanthate dérivé de l'acétate d'éthyle (schéma IV-11).

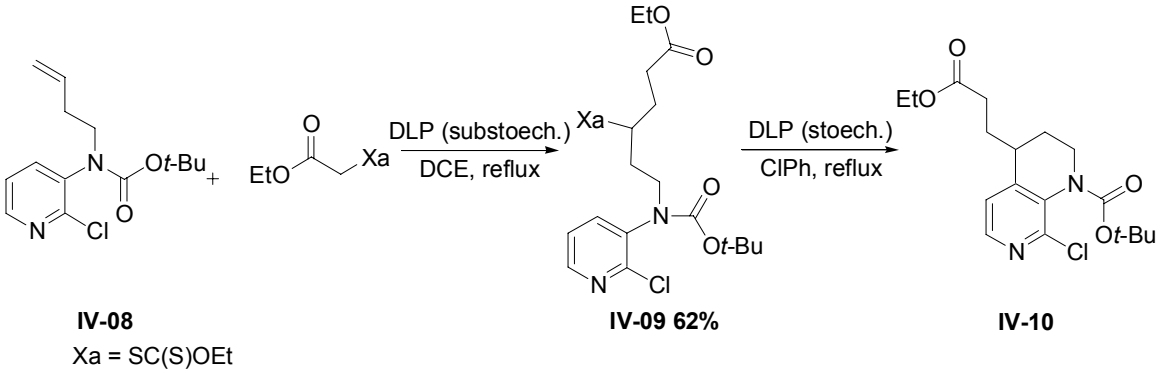


Schéma IV-11

[106] *cf* chapitre III pour sa préparation.

L'étape d'addition du radical issu du xanthate sur l'oléfine **IV-08** fournit l'adduit **IV-09** avec un rendement moyen de 62%. Par rapport au cas précédent, cette réaction est nettement moins efficace. Lors de la mise en conditions radicalaires standards de cyclisation du xanthate **IV-09**, la réaction s'est avérée lente, son suivi par CCM révélant la formation de nombreux produits issus de réactions parasites. Les raisons de cette moindre efficacité lors des étapes radicalaires ne sont pas tout à fait claires. On pourrait cependant avancer qu'une gêne stérique créée par le groupement Boc ralentit suffisamment les processus radicalaires de sorte que la réaction ne soit plus contrôlée. Cette hypothèse est toutefois à confirmer et d'autres expériences sont à envisager notamment en utilisant une aminopyridine non substituée en position 2 ou en testant une oléfine comportant une autre protection sur l'atome d'azote exocyclique.

D'autre part, l'accès aux précurseurs s'étant révélée plus compliqué que précédemment, il a été envisagé de s'intéresser à la synthèse des dihydronaphtyridinones.

b. Préparation de dihydronaphtyridinones

Les dihydronaphtyridinones possèdent une fonction amide dans leur structure, ce qui permet d'envisager la préparation d'un précurseur radicalaire de type **A** (schéma IV-12).

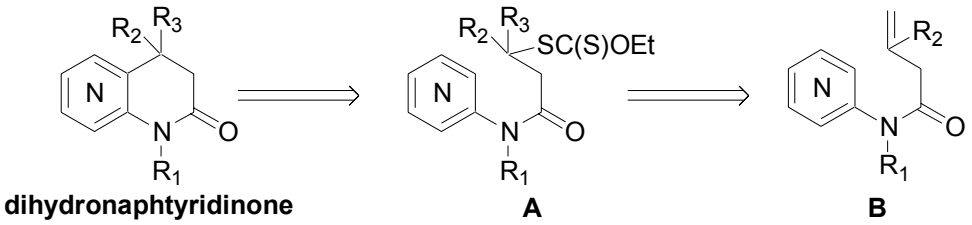
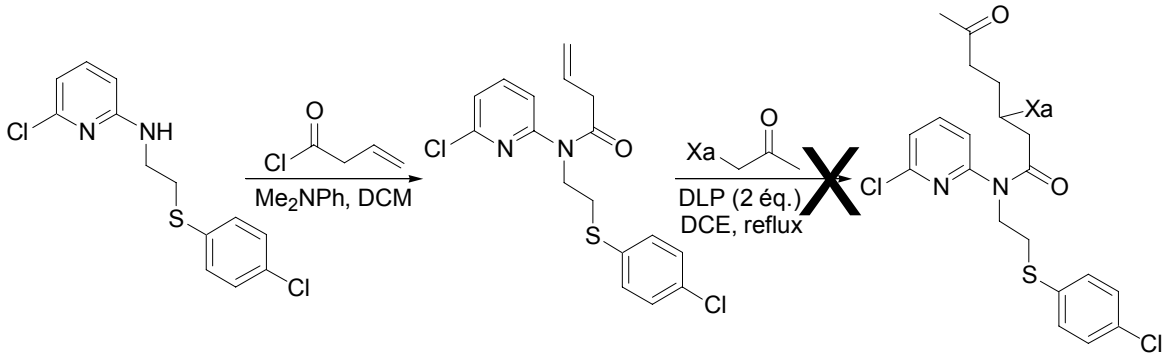


Schéma IV-12

Le xanthate **A** pourrait provenir d'une addition radicalaire d'un xanthate sur une oléfine **B**. Ainsi, une séquence convergente d'addition/cyclisation a été testée à partir de l'oléfine **IV-11** (schéma IV-13).



II-05 **IV-11 52%** **IV-12**

Schéma IV-13

Au départ de l'aminopyridine **II-05,**[107] la réaction d'acylation avec le chlorure de 3-butènoyle permet d'obtenir l'oléfine **IV-11** avec un rendement non optimisé de 52%. Cette oléfine a alors été traitée dans les conditions habituelles d'addition intermoléculaire en présence d'un excès du xanthate dérivé de l'acétone (2 éq.). Cependant, après l'addition par portions de 2 équivalents de DLP, l'adduit **IV-12** n'a pu être observé et seuls les produits de départs ont été détectés par analyse du brut réactionnel par RMN du proton. Ce résultat très surprenant n'a pas pu encore être expliqué et à ce stade, on pourrait penser que l'oléfine n'est pas accessible à l'attaque d'un radical, probablement du fait d'une gêne stérique crée par la chaîne latérale sur l'atome d'azote. Il serait nécessaire de faire plus d'expériences sur ce type de composés, notamment en changeant la substitution de l'amide, pour comprendre le phénomène.

Au cours de son travail de thèse au laboratoire, Grégori Binot a mis au point une nouvelle voie d'accès très efficace aux dihydroquinoléinones par voie radicalaire. La méthode développée permet l'utilisation de dérivés d'amides secondaires (schéma IV-14).[108]

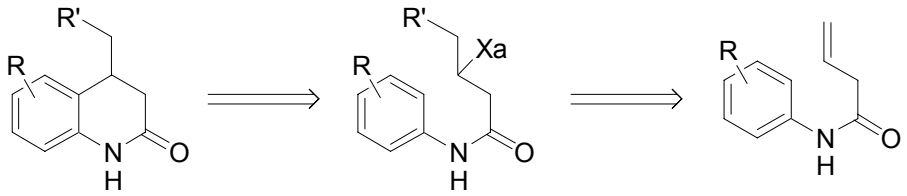


Schéma IV-14 *Nouvelle voie d'accès convergente aux dihydroquinoléinones*

Le groupement xanthate est introduit par addition intermoléculaire sur un amide allylique secondaire pour former un adduit qui réalise une addition intramoléculaire sur le

[107] *cf* chapitre II pour sa préparation.
[108] Grégori Binot, *Thèse de Doctorat*, **2004**, Ecole Polytechnique.

cycle benzénique. Cette méthodologie a fourni de nombreux dérivés diversement substitués sur l'aromatique avec de bons rendements de cyclisation. Celle-ci, permettant la formation d'un cycle à 6 chaînons contenant un amide dont l'atome d'azote est non protégé, offre de nombreuses perspectives pour la synthèse de molécules de grande importance.

Aussi, il a été envisagé d'étendre sa méthodologie aux pyridines dans le but d'obtenir des dihydronaphtyridinones. Au départ de la 3-amino-2-chloropyridine, l'oléfine **IV-13** a été synthétisée par acylation (schéma IV-15).

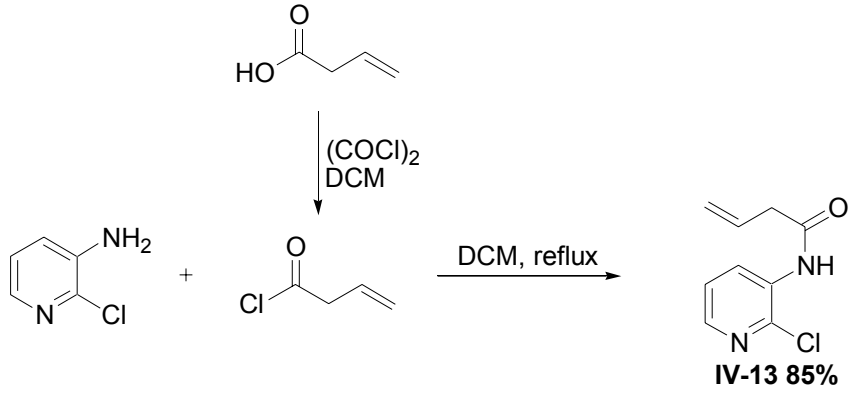


Schéma IV-15

L'amide allylique **IV-13** est obtenu avec un bon rendement (non optimisé) de 85% par acylation avec le chlorure de 3-butènoyle, lui-même préparé à partir de l'acide 3-butenoïque. Cette oléfine a alors été testée dans les conditions radicalaires d'addition intermoléculaire en présence d'un excès (1.5 éq.) du xanthate dérivé de l'acétate d'éthyle (schéma IV-16).

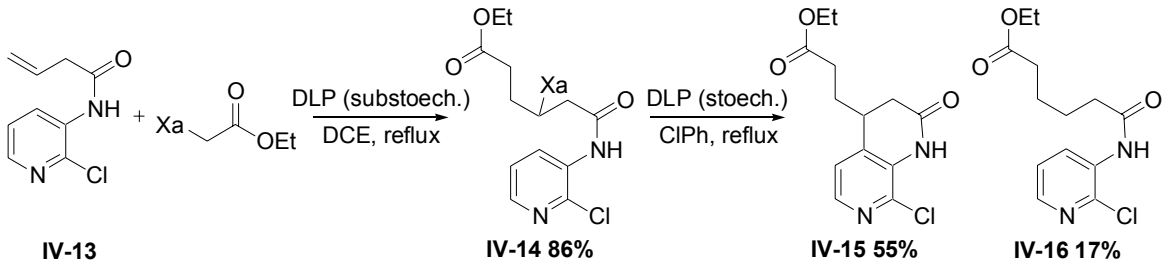


Schéma IV-16

L'addition radicalaire du xanthate permet d'obtenir l'adduit **IV-14** avec un bon rendement.

La mise en conditions radicalaires de cyclisation du xanthate **IV-14** formé permet d'obtenir la dihydronaphtyridinone **IV-15** avec un rendement moyen ainsi que l'amide **IV-**

16 issu de la réduction prématurée du radical adduit. Cette dernière provient probablement de l'abstraction d'hydrogène d'une chaîne aliphatique des dérivés du peroxyde de dilauroyle.[109] La présence du produit de réduction indique que le processus de cyclisation n'est pas très efficace, ce qui concède au rendement en dihydronaphtyridinone une plus grande importance.

Un second exemple a alors été réalisé selon cette même séquence (schéma IV-17).

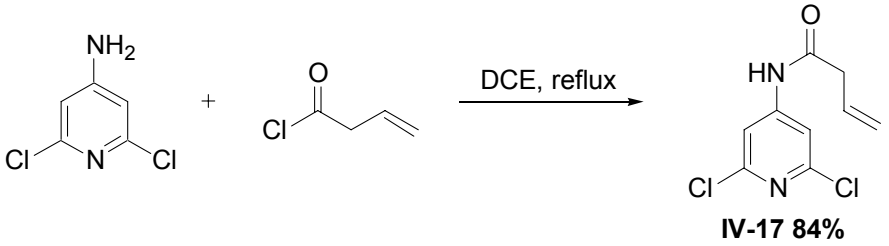


Schéma IV-17

Comme précédemment, la 4-amino-2,6-dichloropyridine a été acylée pour obtenir l'amide allylique **IV-17** avec un bon rendement de 84%. Elle fut alors utilisée comme piège radicalaire pour l'addition du xanthate dérivé de l'acétate d'éthyle (schéma IV-18).

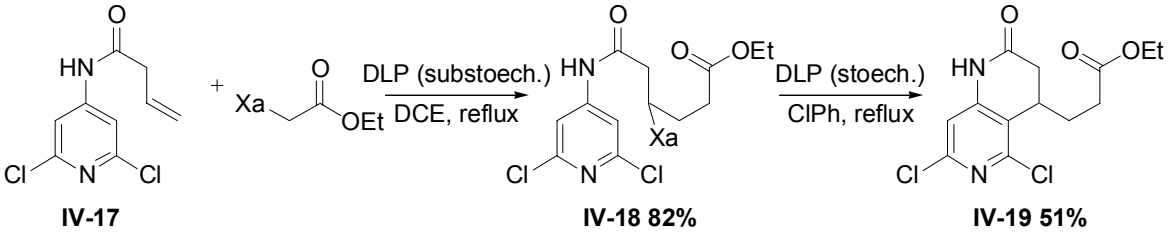


Schéma IV-18

Les étapes d'addition et de cyclisation ont permis d'engendrer les composés **IV-18** et **IV-19** respectivement, avec des rendements tout à fait similaires aux précédents. Cependant, cette observation ne permet pas de comparer les rapidités des étapes de cyclisation en terme de position attaquée sur le noyau pyridinique car la présence d'un atome de chlore supplémentaire, qui appauvrit d'autant plus la position 3, est peut être responsable d'une cyclisation plus efficace.

Un dernier exemple a enfin été réalisé au départ de la 2-amino-6-picoline (schéma IV-19).

[109] *cf* chapitre VII.

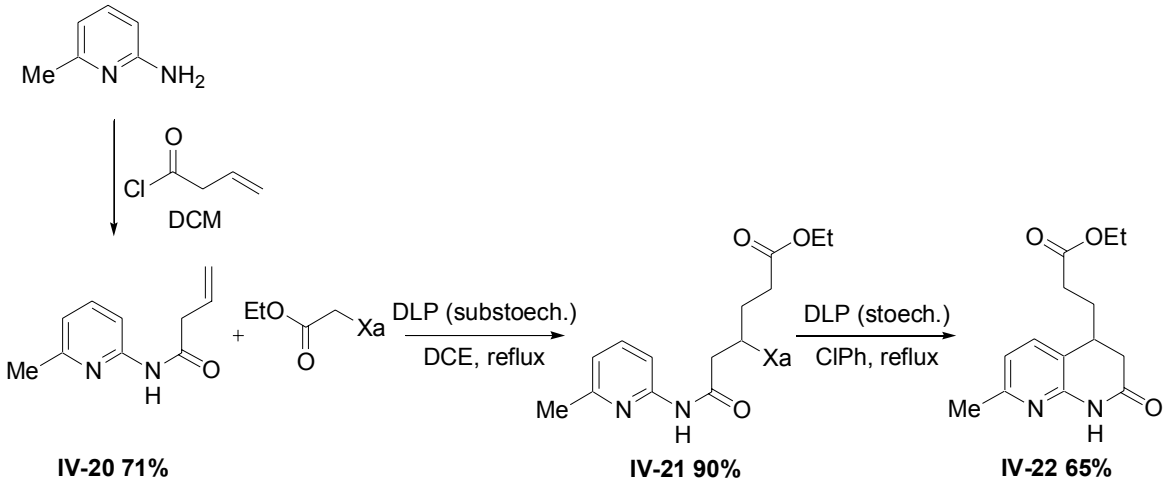


Schéma IV-19

L'oléfine **IV-20**, préparée par acylation comme précédemment, a été soumise aux conditions radicalaires d'addition intermoléculaire avec le xanthate dérivé de l'acétate d'éthyle. Le produit d'addition **IV-21** a ainsi été obtenu avec un très bon rendement et a ensuite été engagé dans des conditions radicalaires de cyclisation intramoléculaire. Ainsi, le traitement du xanthate par une quantité stoechiométrique de peroxyde de dilauroyle au reflux du chlorobenzène a permis d'accéder à la tétrahydronaphtyridinone **IV-22** avec un bon rendement de 65%.

Ce dernier résultat reste comparable aux deux cyclisations précédentes et permet d'étendre davantage les possibilités qu'offre la chimie radicalaire des xanthates. En effet, ceci montre bien que la présence de l'atome de chlore n'est pas nécessaire à la cyclisation tant du point de vue de la désactivation de la nucléophilie de la pyridine que dans l'appauvrissement en électrons du noyau aromatique. Il est ainsi fort envisageable que n'importe quel type de groupement sur le noyau pyridine soit compatible avec la cyclisation radicalaire (nous avons déjà vu que l'absence de groupement était également possible, dans l'exemple des azaindolines réalisé par Béatrice Sire).

Cela étant, les dihydronaphtyridinones ont été obtenues avec de bons rendements, compte tenu de la difficulté de la cyclisation, et il pourrait être envisagé d'améliorer la synthèse. Les produits cyclisés pourraient être obtenus sans nécessairement isoler les adduits intermédiaires, comme l'avait montré Grégori Binot dans ses travaux de thèse,[108] ce qui constitue un gain de temps appréciable.

Une voie d'accès efficace et rapide aux dihydronaphtyridinones a donc été développée sans qu'aucune protection de l'atome d'azote ne soit nécessaire. Les composés

obtenus peuvent aisément être réduits pour fournir les tétrahydronaphtyridines et/ou être diversement fonctionnalisés.

La chimie radicalaire des xanthates s'étant révélée un outil de choix pour la construction de cycles azotés saturés à 5 et 6 chaînons accolés à une pyridine, il est apparu intéressant d'aller un peu plus loin et de tester cette méthodologie pour la préparation de cycles à 7 chaînons.

B. Préparation de tétrahydropyridoazépinones et tétrahydropyridoazépines

Contrairement aux familles précédentes, les molécules comportant le motif tétrahydropyridoazépine ainsi que tétrahydropyridoazépinones sont peu nombreuses dans la littérature, en raison probablement du manque de méthodes permettant la formation de l'azapyridine bicyclique. Récemment, une molécule comportant un tel motif s'est révélée détenir une activité biologique non négligeable en tant qu'inhibiteur du récepteur $\alpha_v\beta_3$, pour le traitement de l'ostéoporose (figure IV-3).[99]

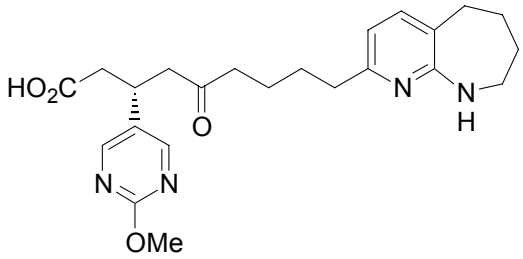


Figure IV-3

1. Quelques méthodes de synthèse

a. Par réaction de cycloaddition

Lors de leurs travaux sur les cycloaddition de type [4+2] entre des triazines et des acétals de lactames, l'équipe de Möhrle[77] a réalisé la synthèse d'une tétrahydropyridoazépine (schéma IV-20).

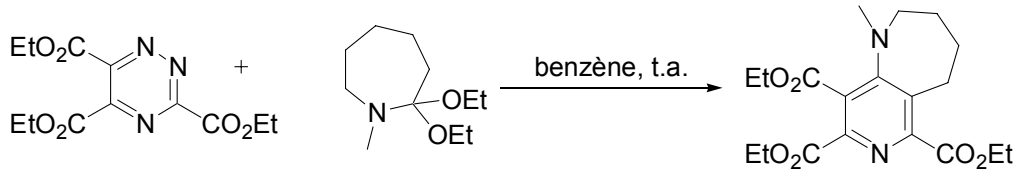


Schéma IV-20

Malgré un bon rendement, cette transformation reste cependant limitée quant à la disponibilité des réactifs de départs. D'autres tentatives pour la préparation de ces dérivés par réaction de Diels-Alder ne se sont pas avérées concluantes.[110]

b. Par agrandissement de cycle

Le réarrangement de Beckmann est très souvent utilisé pour la préparation d'amides par agrandissement de cycle. Cette transformation a été utilisée dans les années 70 pour la préparation de tétrahydropyridoazépinones (schéma IV-21).[111]

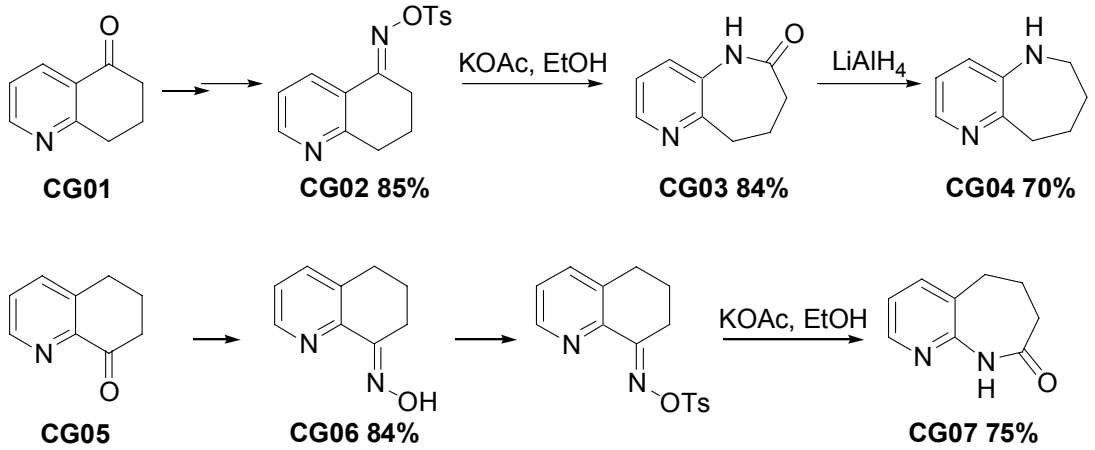


Schéma IV-21

A partir des dihydroquinolones **CG01** et **CG05**, les oximes tosylées sont préparées et subissent un réarrangement de Beckmann avec de bons rendements pour fournir les tétrahydroazépinones correspondantes. Celles-ci peuvent alors être réduites comme en atteste la formation du composé **CG04**. Cette voie de synthèse très efficace nécessite cependant d'avoir accès aux dihydroquinolones de départ, ce qui n'est pas aisé lorsque l'on veut préparer des composés diversement substitués.

---

[110] Seitz, G.; Dietrich, S.; Görge, L; Richter, J. *Tetrahedron Lett.* **1986,** *27,* 2747.
[111] Jössang-Yanagida, A.; Gansser, C. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15,* 249.

c. Par *ortho*-métallation dirigée

De la même manière que pour la préparation des azaindolines et tétrahydronaphtyridines, des tétrahydropyridoazépines ont été synthétisées par *ortho* lithiation dirigée d'aminopyridines suivie d'une alkylation par des composés halogénés et cyclisation *in situ* (schéma III-6).[87] Cette voie d'accès est efficace mais reste comme précédemment limitée en terme de disponibilité des substrats halogénés. Entres autres, elle ne permet pas d'obtenir aisément des dérivés diversement fonctionnalisés.

Cette présentation des principales méthodes de préparation des tétrahydroazépinones et tétrahydroazépines montre qu'une nouvelle voie d'accès à ces structures, dont l'intérêt biologique commence à émerger, serait plus que bienvenue.

2. Nouvelles voies d'accès aux tétrahydropyridoazépinones

Afin d'éviter une synthèse fastidieuse des précurseurs pour une séquence d'addition/cyclisation radicalaire en vue d'obtenir des tétrahydropyridoazépines, nous nous sommes tournés vers la préparation de leurs analogues comportant une fonction amide.

La formation de cycles azotés à 7 chaînons par cyclisation radicalaire sur un aromatique est un processus assez difficile mais qui a pu être réalisé au laboratoire à l'aide de la chimie des xanthates.[112] Le composé bicyclique **A** pourrait être obtenu par cyclisation radicalaire sur la pyridine d'un xanthate **B** (schéma IV-22).

[112] (a) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 731. Et références citées. (b) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *24*, 4345. (c) Pour une revue récente sur la construction radicalaire de cycles de taille moyenne, voir : Yet, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9349.

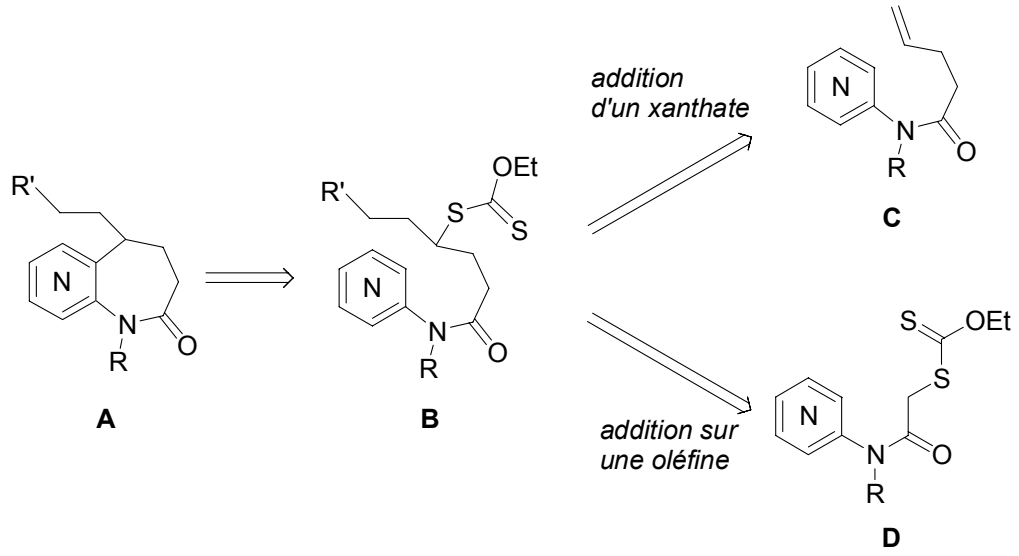


Schéma IV-22

Le dithiocarbonate **B** peut provenir de deux additions intermoléculaires différentes : un xanthate pourrait attaquer une oléfine de type **C**, ou le xanthate **D** pourrait s'additionner sur une oléfine externe.

a. 1ère stratégie de synthèse

La voie de synthèse réalisée pour les dérivés à 6 chaînons a tout d'abord été abordée pour la préparation des tétrahydropyridoazépinones à partir d'une aminopyridine substituée par un groupement butyle[107] (schéma IV-23).

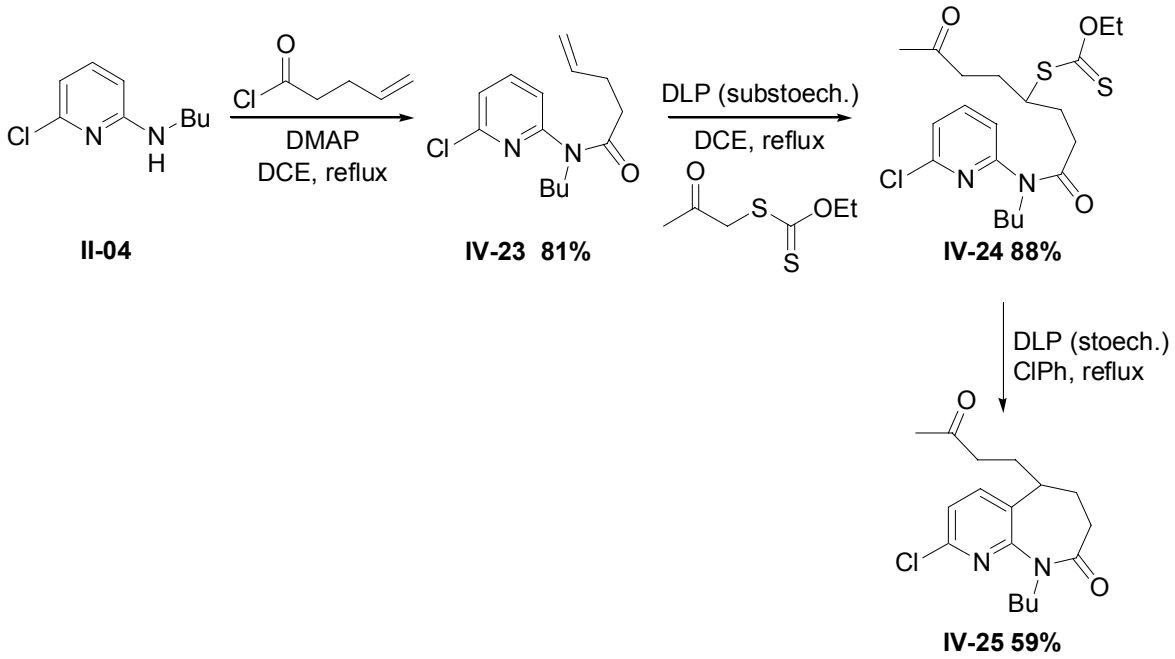


Schéma IV-23

Au départ de l'aminopyridine **II-04**, l'oléfine **IV-23** est préparée avec un bon rendement de 81% par acylation. Celle-ci sert alors de piège dans la réaction d'addition radicalaire du xanthate de l'acétone pour fournir l'adduit **IV-24** avec un bon rendement. Ce xanthate permet d'engendrer, après avoir été traité dans les conditions radicalaires standards de cyclisation, la tétrahydropyridoazépinone **IV-25** avec un bon rendement de 59%. Compte tenu de la difficulté de la réaction, le résultat obtenu est très bon et pourrait donner accès à de nombreux dérivés selon le xanthate utilisé lors de l'addition.

Une seconde stratégie de synthèse, précédemment utilisée au laboratoire pour la formation des analogues benzénique,[112a] a également été testée afin d'accéder aux tétrahydropyridoazépinones.

b. 2nde stratégie de synthèse

La seconde méthode pour la préparation de l'hétérocycle à 7 chaînons fait également intervenir une séquence d'addition/cyclisation mais avec un xanthate précurseur attaché au cycle pyridinique. Celui-ci réalise une addition intermoléculaire sur une oléfine externe utilisée comme piège radicalaire (schéma IV-24).

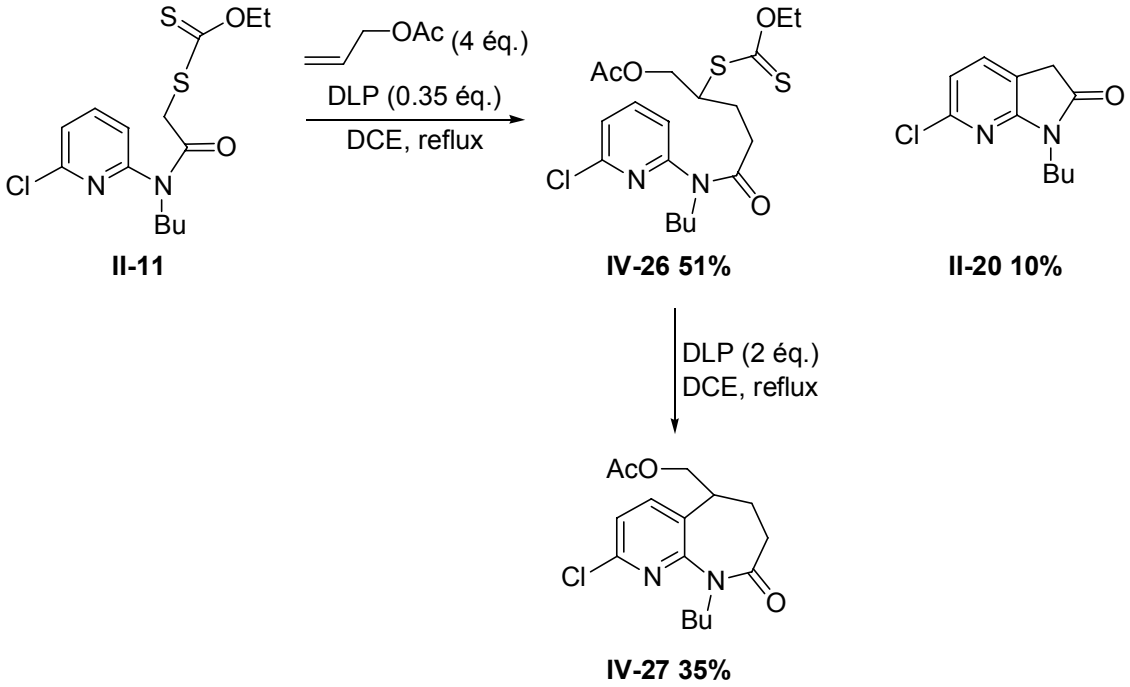


Schéma IV-24

Le xanthate **II-11,**[107] en présence d'acétate d'allyle en excès engendre, dans les conditions radicalaires usuelles d'addition intermoléculaire, l'adduit **IV-26** avec un rendement de 51%. Cette réaction est en compétition avec la cyclisation sur la pyridine. Aussi, l'azaoxindole **II-20** est également obtenu de manière minoritaire. Ce résultat est

remarquable à deux titres : il montre que le processus de cyclisation (*réaction unimoléculaire*) est relativement lent (mais toutefois réalisable lorsqu'il n'y a pas de piège dans le milieu) et qu'il peut être rendu minoritaire si une addition intermoléculaire (*réaction bimoléculaire*) du radical est possible. Cette dernière ayant lieu même sur une oléfine non activée comme l'acétate d'allyle. Cette dichotomie dans la réactivité du radical issu d'un xanthate contribue en pratique à une grande flexibilité pour l'introduction de structures diverses.

Le xanthate **IV-26** traité dans les conditions radicalaires de cyclisation permet alors d'obtenir la tétrahydropyridoazépinone **IV-27** avec un rendement modeste de 35%. De nombreux dérivés pourraient ainsi être obtenus en utilisant diverses oléfines dans l'étape d'addition.

Les rendements obtenus (non optimisés) lors des cyclisations sur le noyau pyridinique pour former les cycles à 7 chaînons peuvent sembler minces mais ils doivent être appréciés en vertu de la difficulté inhérente à ces transformations, que bien peu d'autres méthodes radicalaires pourraient réaliser.

Conclusions et perspectives

Les travaux menés dans cette partie constituent une étude préliminaire. La méthodologie étudiée se base sur des modes opératoires très aisés à mettre en œuvre, ne nécessitant pas l'utilisation de dérivés d'étain, et sur des xanthates précurseurs faciles d'accès.

Les résultats obtenus sont bons dans la plupart des cas, compte tenu de la complexité des réactions et la variété des produits obtenus par cette méthode est grande. Il est important de souligner que la chimie des xanthates permet d'effectuer des cyclisations réputées difficiles.

Cette voie d'accès vient clairement compléter les voies classiques présentées au début de ce chapitre n'ayant pas un spectre d'action aussi large que celui offert par la chimie radicalaire des xanthates.

Les perspectives de ces travaux sont nombreuses. On pourrait citer en premier lieu l'étude de la substitution de l'atome d'azote. En effet, le résultat obtenu pour la préparation des dihydronaphtyridinones selon la méthode développée par Grégori Binot est de bon augure pour les cyclisations à 7 chaînons avec des dérivés non substitués sur l'atome d'azote.

L'étude des cyclisations sur les diverses positions de la pyridine serait également envisageable pour la préparation des autres membres de la famille des tétrahydropyridoazépinones.

Enfin, pour la préparation de ces derniers, une autre voie d'accès pourrait être envisagée. On pourrait procéder à un agrandissement de cycle de type Beckmann, à partir des tétrahydroquinolinones correspondantes, obtenues par voie radicalaire. Ceci pourrait constituer une extension de la méthodologie développée au laboratoire sur les α-tétralones.[113]

Récemment, le groupe de Guillaumet a rapporté la préparation de chromanes par cyclisation radicalaire sur un noyau aromatique, à l'aide de xanthates.[114] Les rendements et la régiosélectivité de la réaction étant très bonnes, il pourrait être envisagé d'étendre cette méthodologie aux noyaux pyridiniques, afin d'obtenir des dihydropyranopyridines et/ou des dihydrofuropyridines.

[113] (a) Alejandro Cordero-Vargas, travail de *thèse de Doctorat*, juillet **2005**, Université de Paris-Sud, Orsay. (b) Cordero-Vargas, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, soumise.
[114] Pave, G.; Usse-Versluys, S.; Viaud-Massuard, M.-C.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4253.

V. Préparation d'analogues

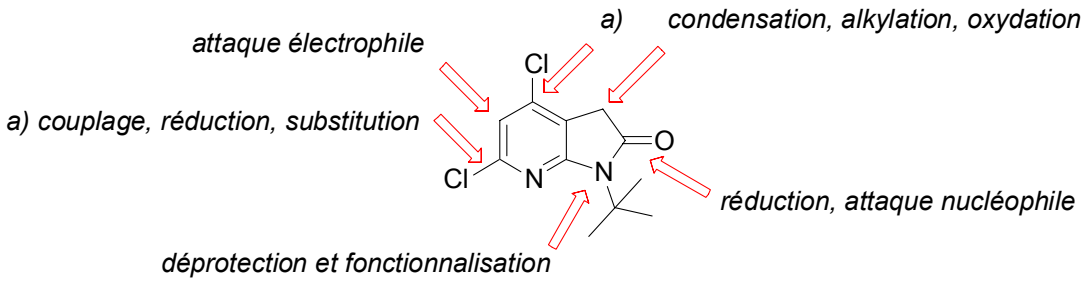
Introduction

La chimie radicalaire des xanthates ayant permis la formation d'hétérocycles variés par cyclisation sur le noyau pyridinique, nous nous sommes alors tournés vers la préparation d'analogues. Cette partie regroupe les diverses transformations qui ont été effectuées sur les composés obtenus dans les chapitres précédents. Les résultats seront donc présentés suivant les différentes familles synthétisées.

A. Analogues des azaoxindoles

1. Réactivité des azaoxindoles

Les azaoxindoles synthétisés au chapitre II offrent de nombreuses possibilités de transformations ultérieures, dont certaines sont représentées sur la figure V-1.



II-25

Figure V-1 *Positions fonctionnalisables de l'azaoxindole*

La molécule **II-25** précédemment synthétisée est représentative de la diversité des transformations possibles sur ces composés puisque toutes ses positions sont aisément fonctionnalisables. Néanmoins, seules quelques unes de ces possibilités furent réalisées sur nos exemples afin d'obtenir une mini-librairie d'analogues.

2. Transformations des azaoxindoles

a. Déprotection de l'atome d'azote

L'un des principaux objectifs de ces travaux était d'obtenir des composés hétérocycliques possédant un atome d'azote non substitué. Cependant, lors de nos essais radicalaires, le xanthate correspondant n'a pas permis d'obtenir le produit cyclisé. Seuls les composés possédant une substitution de type alkyle permettaient d'effectuer la cyclisation. Le dérivé **II-21**, possédant une chaîne soufrée sur l'atome d'azote devait permettre la préparation du composé déprotégé (schéma V-1).

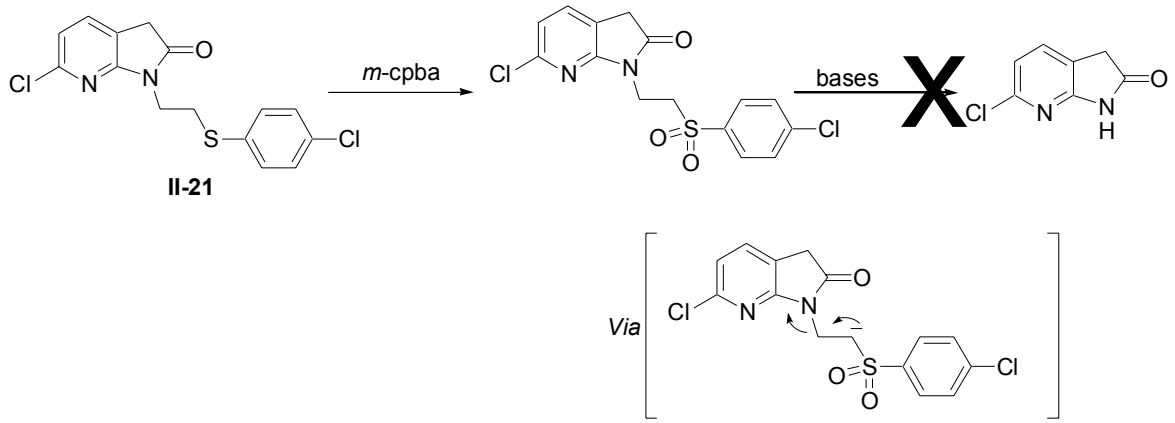


Schéma V-1

En effet, cette protection des amides et carbamates a déjà été utilisée précédemment par Weinreb.[115] La déprotection est basée sur une oxydation du composé en sulfone puis par le traitement par une base forte pour entraîner une β-élimination et fournir la vinylsulfone ainsi que l'amide secondaire. L'oxydation du composé **II-21** par le *m*-CPBA a bien fourni la sulfone intermédiaire. Celle-ci, cependant, traitée par différentes bases, comme le *tert*-butylate de potassium, n'a pas permis d'obtenir le produit d'élimination. Cette réaction nécessiterait probablement d'autres essais. Nous nous sommes alors tournés vers la déprotection du composé **II-23** (schéma V-2).

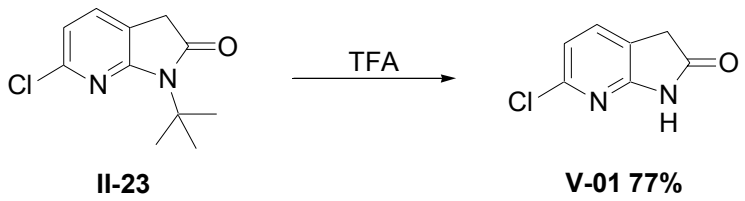


Schéma V-2

Parmi les groupements protecteurs de type alkyle des amides, le groupe *tert*-butyle s'est souvent révélé intéressant pour sa déprotection aisée en milieu acide fort.[116] L'azaoxindole non substitué **V-01** a ainsi été obtenu à partir du composé **II-23** avec un rendement de 77% par traitement avec l'acide trifluoroacétique. Le groupement *tert*-butyle possède donc le double avantage de favoriser l'étape de cyclisation et d'être aisément déplacé une fois l'étape radicalaire achevée.

Cette déprotection a également pu être mise en œuvre sur un dérivé de type 4-azaoxindole précédemment synthétisé (schéma V-3).

---

[115] DiPietro, D.; Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5856.
[116] Knapp, S.; Patel, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *23*, 6985.

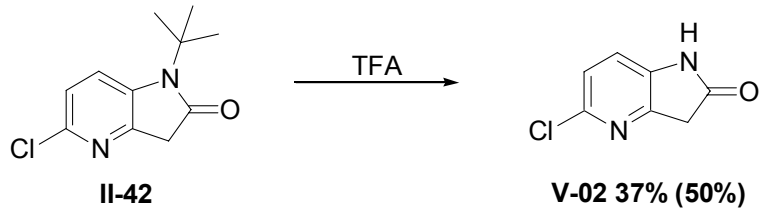


Schéma V-3

Le rendement dans ce cas-ci nécessiterait probablement d'être optimisé puisqu'il est de 50% (corrigé). Ceci résulte très probablement d'une mauvaise solubilité des produits. Il est cependant utile de noter que l'utilisation de l'acide trifluoroacétique pour la déprotection n'est pas compatible avec des fonctions fragiles en milieu acide.

b. Condensation de Knoevenagel

Afin d'obtenir des systèmes encore plus conjugués, les azaoxindoles peuvent subir une condensation de type Knoevenagel sur le carbone en position α de l'amide. Cette transformation a déjà fait l'objet d'une étude stéréochimique dans le cadre des oxindoles.[117] Nous avons donc appliqué cette transformation à notre dérivé (schéma V-4).

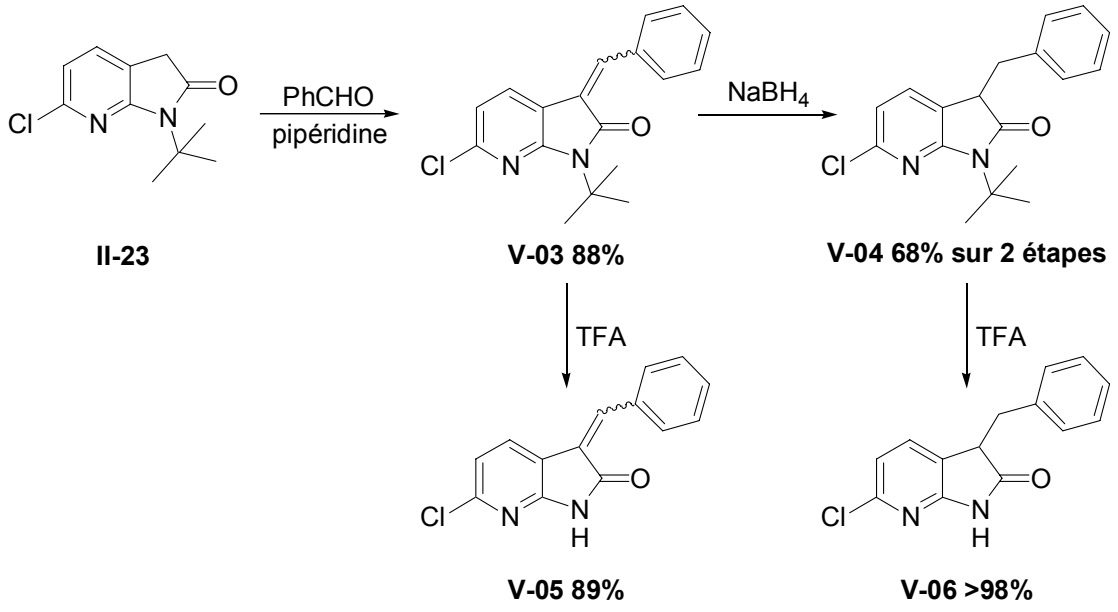


Schéma V-4

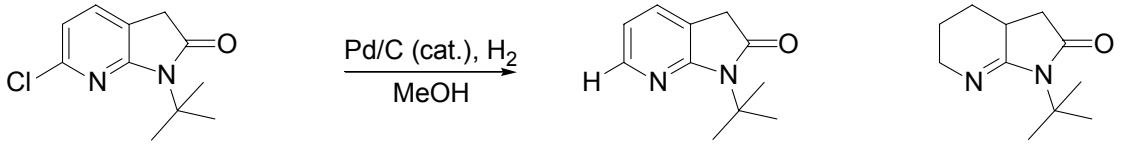
La condensation du composé **II-23** avec le benzaldéhyde en présence d'une quantité catalytique de base, permet d'obtenir l'azaoxindole **V-03** dont la double liaison peut être réduite par du borohydrure de sodium pour fournir le composé **V-04** avec un bon rendement de 68% sur les deux étapes. Celui-ci peut alors être déprotégé selon la méthode

[117] Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2588.

précédente pour engendrer l'azaoxindole **V-06** non substitué avec un excellent rendement. A partir de l'azaoxindole **V-03**, on peut également obtenir le composé non substitué **V-05** avec un bon rendement après traitement avec l'acide trifluoroacétique. Cette condensation permettrait donc d'accéder à de nombreux dérivés, suivant l'aldéhyde utilisé.

c. Déshalogénation de la pyridine

Les cyclisations effectuées pour la préparation des azaoxindoles utilisent toutes une pyridine possédant un atome de chlore en position 6, pour les raisons qui ont été invoquées au chapitre 2. La présence de cet atome permet une fonctionnalisation de la position par couplage ou substitution nucléophile aromatique par exemple. Il est également possible d'obtenir la pyridine dépourvue de cet atome de chlore par une réaction de déshalogénation. Les premiers essais effectués, basés sur l'utilisation d'hydrogène et de palladium sur charbon à pression et température ordinaires n'ont pas permis d'obtenir le composé déshalogéné (schéma V-5).



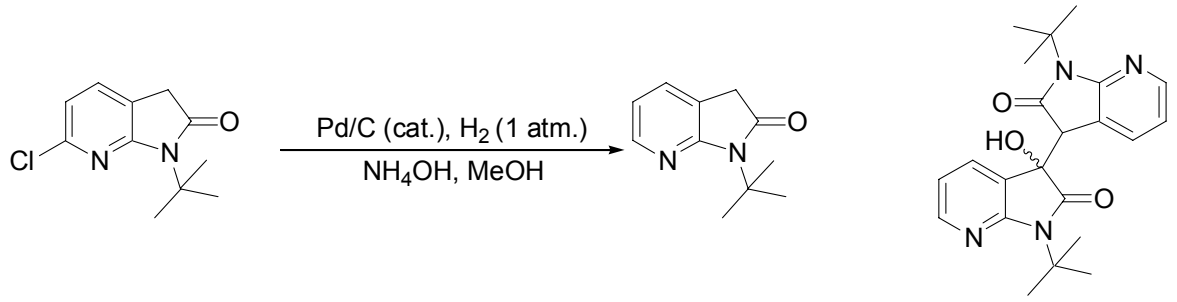
II-23 **V-07** **V-08**

Pd/C (% massique)	Conditions	**V-07**	**V-08**
22%	5 bars, 50°C, 3 h	-	**47%**

Schéma V-5

Des essais sous pression d'hydrogène et à 50°C furent alors réalisés dans le centre de recherche d'Aventis. Malheureusement, les résultats ne se sont pas révélés reproductibles et au cours de l'un des essais, l'amidine **V-08** a pu être isolé avec un rendement de 47%. Celui-ci résulte d'une déshalogénation de la pyridine suivie d'une hydrogénation partielle du noyau aromatique. D'autres essais réalisés au laboratoire, utilisant le zinc dans l'acide acétique ou sulfurique n'ont pas permis d'obtenir le composé désiré. Une solution à ce problème a alors été trouvée en ajoutant de l'ammoniaque au milieu réactionnel (schéma V-6).[118]

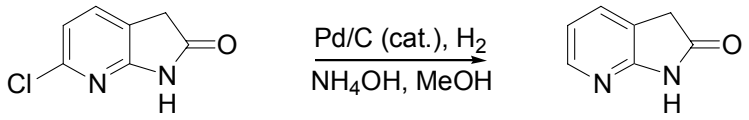
[118] Pour un exemple de déshalogénation d'azaindoles en présence d'ammoniaque, voir : Bourgeois, W.; Seela, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, *2*, 279.



II-23 **V-07 54%** **V-09 44%**

Schéma V-6

La déshalogénation a alors lieu à température ambiante, en présence d'une quantité catalytique (5% massique) de palladium sur charbon et d'un excès d'ammoniaque. Au bout de 3 heures, le suivi par CCM indique que la réaction est terminée et que seul l'azaoxindole désiré **V-07** est obtenu. Cependant, lorsque la solution est mise au contact de l'air, une partie du produit est transformée en composé **V-09**, probablement par oxydation catalysée par le palladium. Celui-ci est obtenu avec un rendement de 44%. Afin de limiter cette réaction d'oxydation, il a été préconisé d'effectuer la déshalogénation sur l'azaoxindole non substitué **V-01** (schéma V-6).



V-01 **V-10 43%**

Schéma V-7

La déshalogénation du composé **V-01** dans les mêmes conditions que précédemment a ainsi permis d'obtenir le produit réduit **V-10** sans engendrer de dérivés issus d'une oxydation. Cette différence de réactivité s'explique par une moindre activation de la position en α de l'amide lorsque celui-ci est secondaire. Malheureusement, le rendement de cette réaction reste faible et nécessite d'être amélioré. Il résulte probablement d'une faible solubilité des produits.

Le composé **V-05** issu de la condensation de Knoevenagel a également pu être déshalogéné dans les conditions préalablement mises au point (schéma V-8).

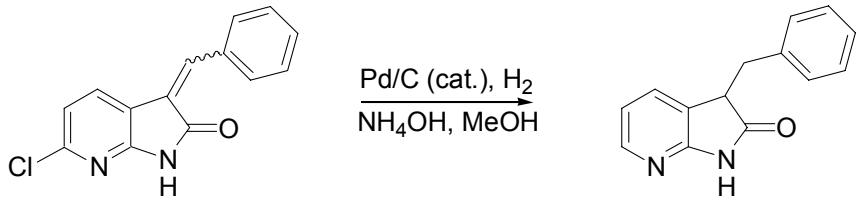


Schéma V-8

L'azaoxindole **V-05**, traité selon les conditions précédentes, a été déshalogéné et sa double liaison a également été hydrogénée durant la réaction, pour fournir le composé **V-11** avec un bon rendement de 68%.

Bien sûr, d'autres transformations seraient envisageables sur ces composés et les quelques exemples dont nous venons de parler n'en sont qu'une brève illustration.

B. D'autres analogues

1. Déprotection de l'atome d'azote

Les dérivés de type azaindoline et tétrahydronaphtyridine ont été préparés avec une protection sur l'atome d'azote de type acétate ou carbamate. Aussi, la déprotection de ces molécules s'effectue aisément en milieu acide (schéma V-9).

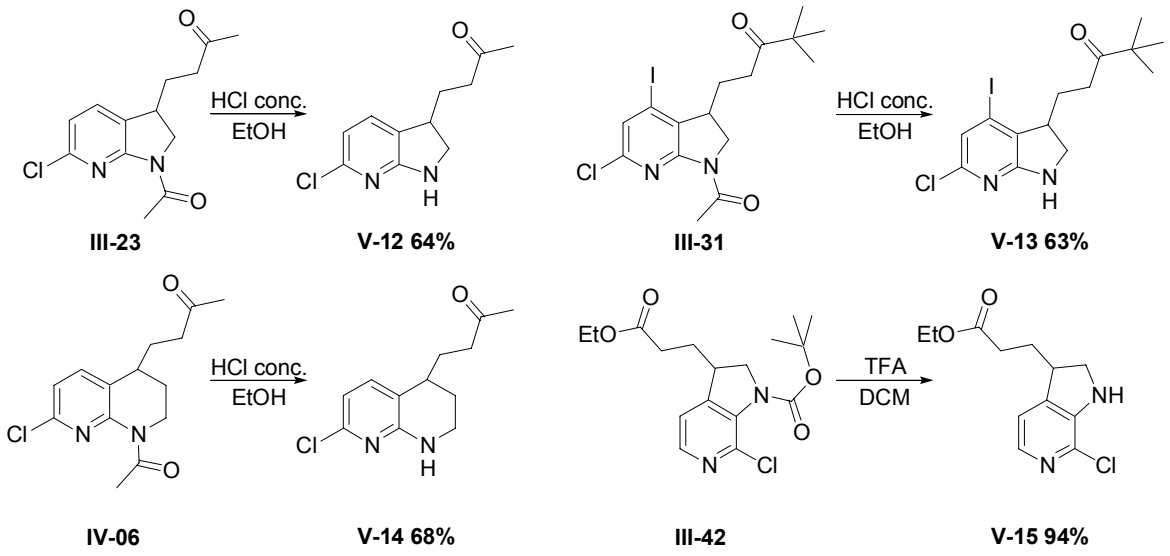


Schéma V-9

Les quelques exemples représentés dans le schéma précédent illustrent la préparation de composés non substitués avec de bons rendements, encore non optimisés. Cette transformation, très simple, permet ainsi d'accéder à des structures potentiellement de grande importance pharmaceutique. Mais d'autres transformations, inhérentes aux

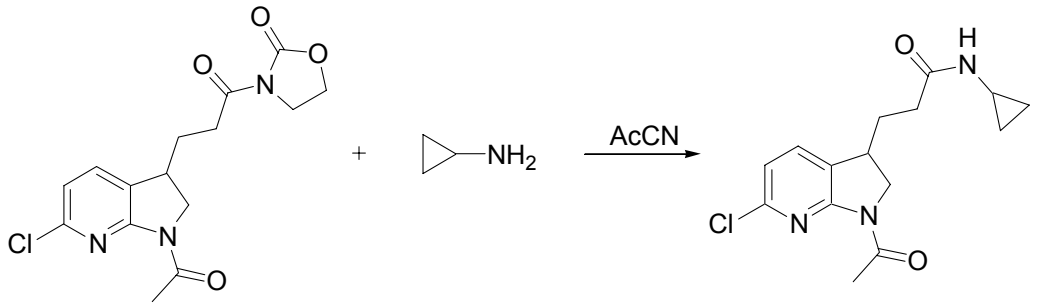
groupements introduits par la chimie radicalaire des xanthates ont également pu être réalisées.

2. Transformation des groupements introduits

Lors des séquences d'addition/cyclisation pour la préparation des azaindolines, un choix adéquat des xanthates utilisés permet d'envisager des modifications ultérieures des composés synthétisés.

• ***Xanthate contenant une oxazolidinone***

Le motif de type *N*-acyloxazolidinone a souvent été utilisé au laboratoire[21] et par d'autres groupes auparavant[119] car il permet de disposer d'une fonction de type acide carboxylique activée. Ce groupement offre la possibilité de créer de larges librairies d'amides et d'esters par déplacement nucléophile du groupement oxazolidinone (schéma V-10).



III-28 **V-16 63%**

Schéma V-10

Le traitement de l'azaindoline **III-28** en présence d'un excès de cyclopropylamine permet d'accéder avec un bon rendement au composé **V-16**. On pourrait également envisager d'utiliser des nucléophiles de type alcools afin d'obtenir les esters correspondants.

• ***Xanthate contenant une α-chlorocétone***

Les α-chlorocétones[120] représentent une classe de molécules très intéressantes puisque de par leur grande réactivité, ce sont des intermédiaires synthétiques importants. Aussi, les travaux préliminaires sur l'introduction de cette fonctionnalité par voie radicalaire ont été effectués au laboratoire par Camilla Corsi et Olga Bergeot. A partir de

[119] Pour un exemple, voir : Kunieda, T.; Higuchi, T.; Abe, Y.; Hirobe, M. *Tetrahedron* **1983**, *20*, 3253.
[120] Revue sur les α-halocétones : Erian, A. W.; Sherif, S. M.; Gaber, H. M. *Molecules* **2003**, *8*, 793.

l'azaindoline synthétisée à l'aide de ce xanthate, plusieurs transformations de la fonction α-chloroacétone sont possibles. L'exemple réalisé exploite la réaction de Hantzsch[121] pour la préparation d'un thiazole, en utilisant un thioamide (schéma V-11).

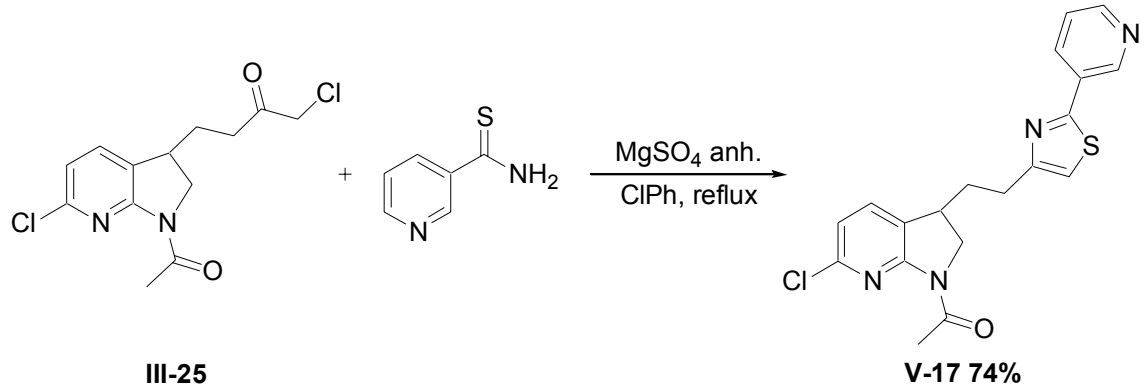


Schéma V-11

Le traitement de l'azaindoline **III-25** par un excès de thioamide permet la préparation du composé **V-17** avec un bon rendement de 74%. L'accès à cet hétérocycle de structure très originale est aisé lorsque la chimie des xanthates est utilisée. Il est fort à parier que sa préparation par d'autres méthodes n'aurait pas été aussi efficace et directe. Le xanthate dérivé de l'α-chloroacétone fait l'objet d'une étude plus étendue dans le chapitre VI.

- ***Xanthate portant un α-céto-acétal***

Dans le chapitre III, un xanthate portant une fonction α-céto-acétal a été préparé puis utilisé pour la synthèse de l'azaindoline **III-29**. Celle-ci a alors été traitée avec de l'hydrazine en milieu acide pour la préparation d'un pyrazole (schéma V-12).

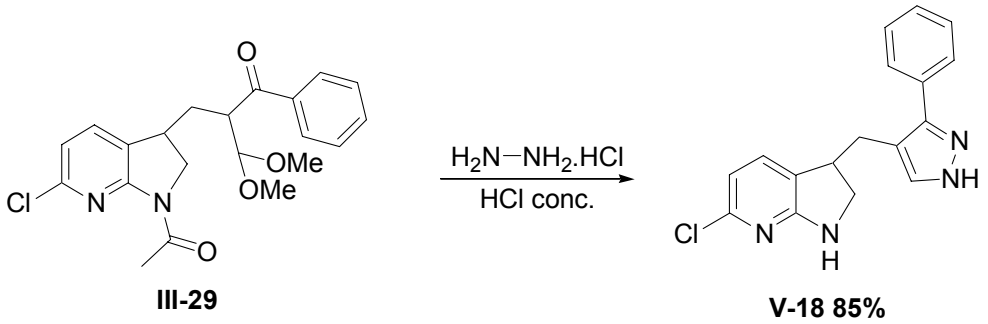


Schéma V-12

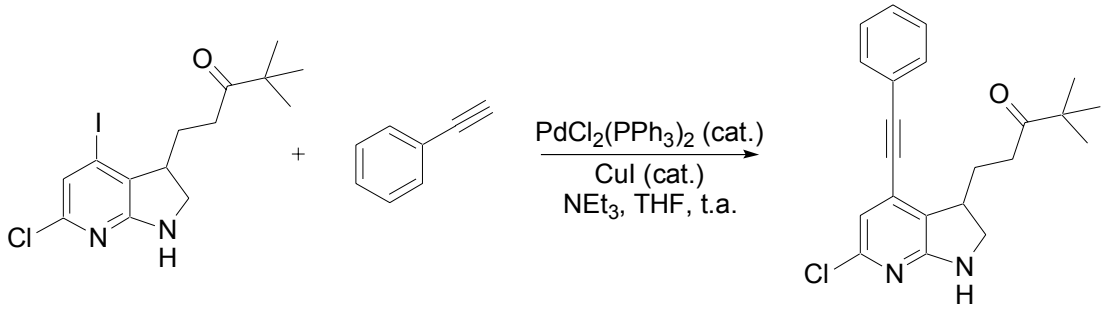
L'azaindoline **III-29** possédant une fonction α-céto-acétal permet d'effectuer de multiples transformations. Nous avons choisi de préparer un pyrazole en utilisant une

[121] Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 3118.

hydrazine non substituée afin d'éviter de possibles problèmes de régiosélectivité lors de la réaction. Il est intéressant de noter que le composé obtenu **V-18** n'a plus de protection sur l'atome d'azote. Cette réaction permet donc de réaliser deux transformations en même temps afin d'obtenir le produit **V-18** de structure originale avec un très bon rendement.

- ***Couplage de Sonogashira***

Nous avons déjà évoqué combien la présence d'un halogène sur le noyau aromatique était intéressant puisqu'il permet d'envisager de nombreuses réactions ultérieures dans cette position. Aussi, à partir du composé déprotégé **V-13**, un couplage de type Sonogashira-Hagihara[122] a pu être réalisé avec succès (schéma V-13).



V-13 **V-19 93%**

Schéma V-13

Le couplage chimiosélectif de la position portant l'atome d'iode du composé **V-13** avec l'acétylène de phényle permet d'obtenir avec un excellent rendement l'azaindoline **V-19**, de structure inédite.

3. Oxydation et réduction des azapyridines bicycliques

Parmi les transformations auxquelles peuvent être soumises les azaindolines, l'oxydation, permettant d'obtenir des systèmes très conjugués, s'est naturellement imposée. Elle donne accès à des dérivés de type azaindole, dont l'importance considérable a été évoquée au chapitre III. Une méthode de choix pour réaliser cette oxydation utilise le DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone) (schéma V-14).

[122] (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467. (b) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46.

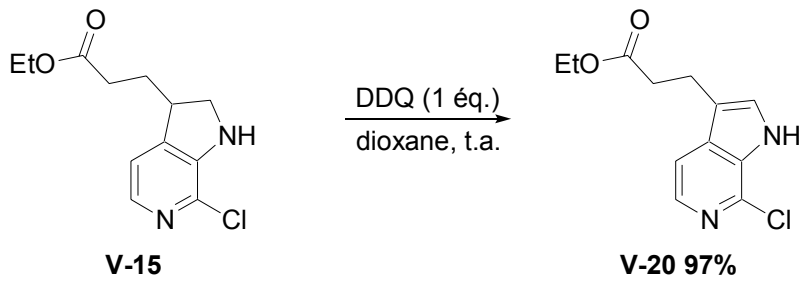


Schéma V-14

L'oxydation par le DDQ de l'azaindoline déprotégée **V-15** s'effectue aisément à température ambiante et permet l'accès au dérivé de type 6-azaindole **V-20** avec un excellent rendement.

En utilisant un excès d'agent oxydant, des nouveaux composés peuvent être obtenus comme l'illustre la formation de l'azaindole **V-22** (schéma V-15).

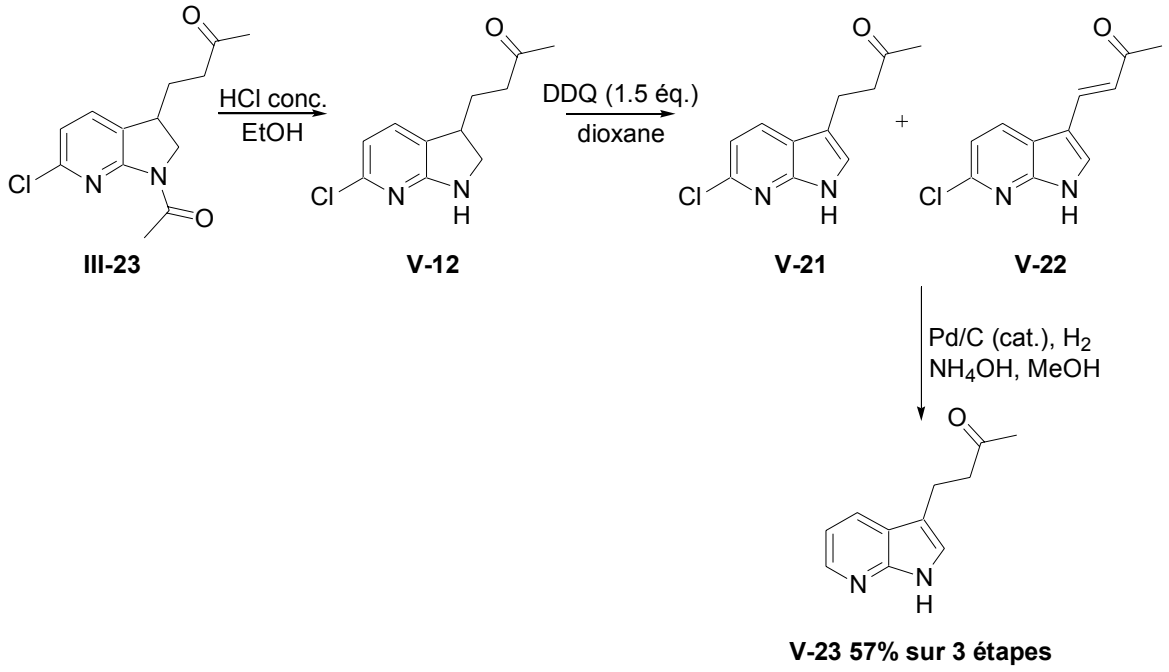


Schéma V-15

Ainsi, la sur-oxydation permet d'obtenir un nouvel analogue dont les propriétés biologiques doivent être bien différentes. Celui-ci n'a cependant pas été isolé mais le mélange des deux azaindoles a finalement été déshalogéné suivant la méthode mise au point précédemment pour obtenir le composé **V-23** avec un bon rendement sur les 3 étapes. Si on utilise une moindre quantité d'agent oxydant, on peut aisément s'arrêter à la formation de l'azaindole **V-21** (schéma V-16).

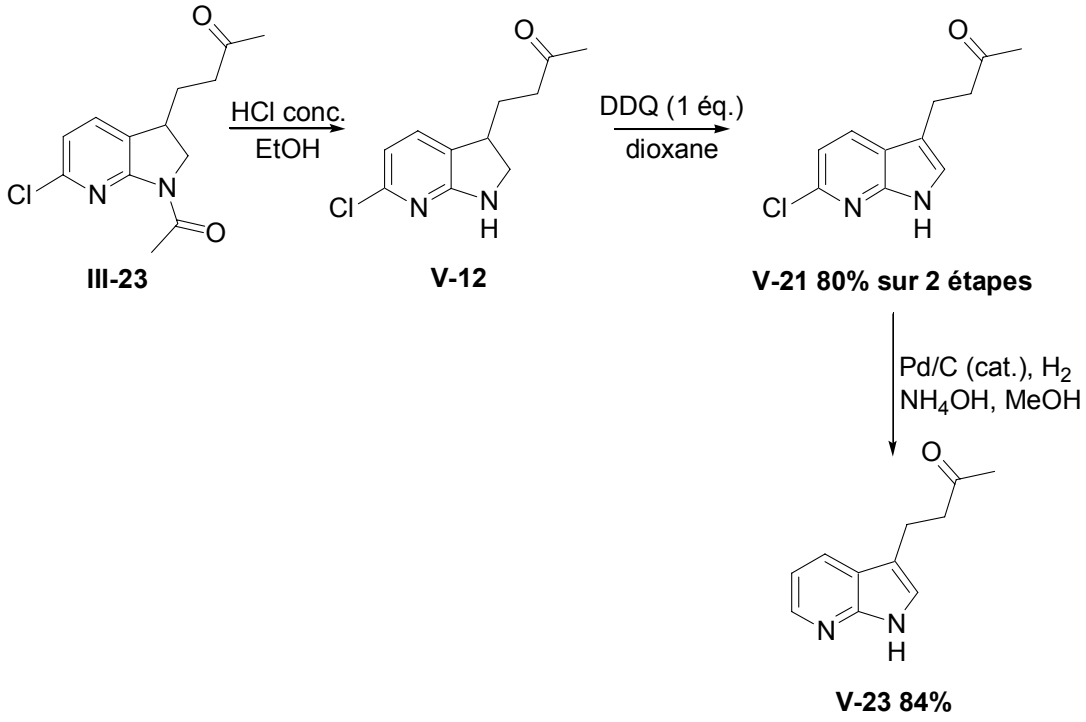


Schéma V-16

Dans des conditions stoechiométriques lors de la réaction avec le DDQ, l'azaindole **V-21** est isolé avec un bon rendement de 80% sur les deux étapes sans être contaminé par le produit sur-oxydé. Il est ensuite aisément déshalogéné pour aboutir à la formation du composé **V-23** avec un bon rendement.

La déshalogénation des composés à 6 chaînons a également pu être réalisée dans les conditions mises au point précédemment avec de bons rendements (schéma V-17).

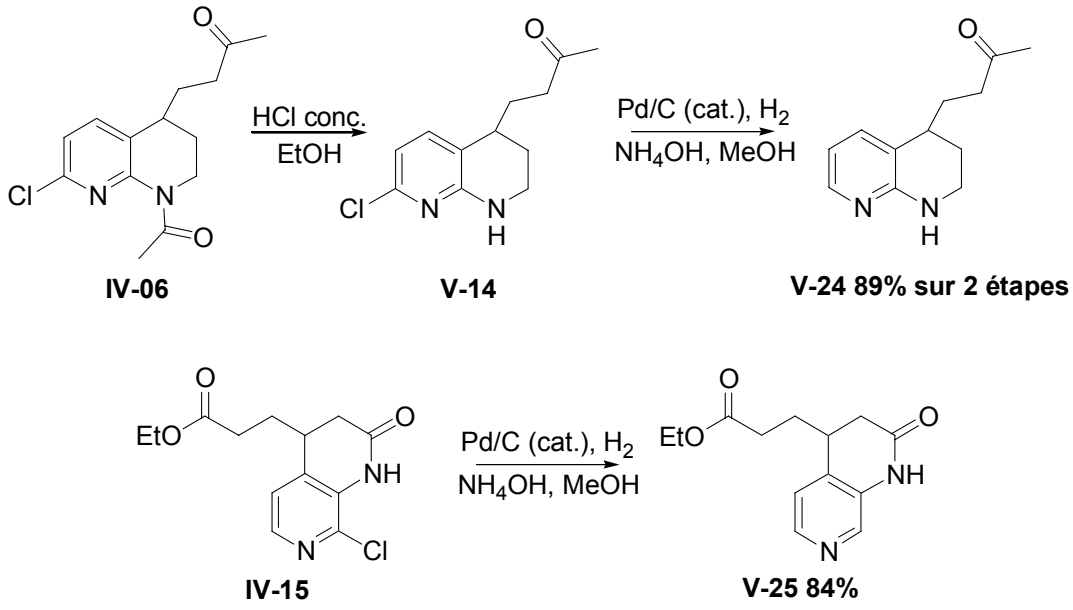


Schéma V-17

Conclusions et perspectives

Dans cette partie, différentes transformations réalisées sur les dérivés préparés ont été décrites. Entre autres, nous avons montré combien les groupements introduits par addition intermoléculaire à l'aide des xanthates permettent d'obtenir de manière simple des composés d'une grande diversité, contenant des hétérocycles que l'on retrouve souvent dans les molécules biologiquement actives. Ces exemples ne constituent évidemment pas une étude exhaustive des possibilités qui nous sont offertes pour la préparation d'analogues.

Entres autres, l'utilisation d'allylamines plus fonctionnalisées dans le cas de la préparation des azaindolines, permettrait d'accéder à des molécules plus diverses et dans le cas des azaoxindoles, toutes les positions pourraient être modifiées par un choix adéquat des réactifs et des transformations ultérieures.

D'autre part, un accès facile à des composés tricycliques pourrait être envisagé par exemple à partir des composés **III-49** et/ou **III-50** (schéma V-18).

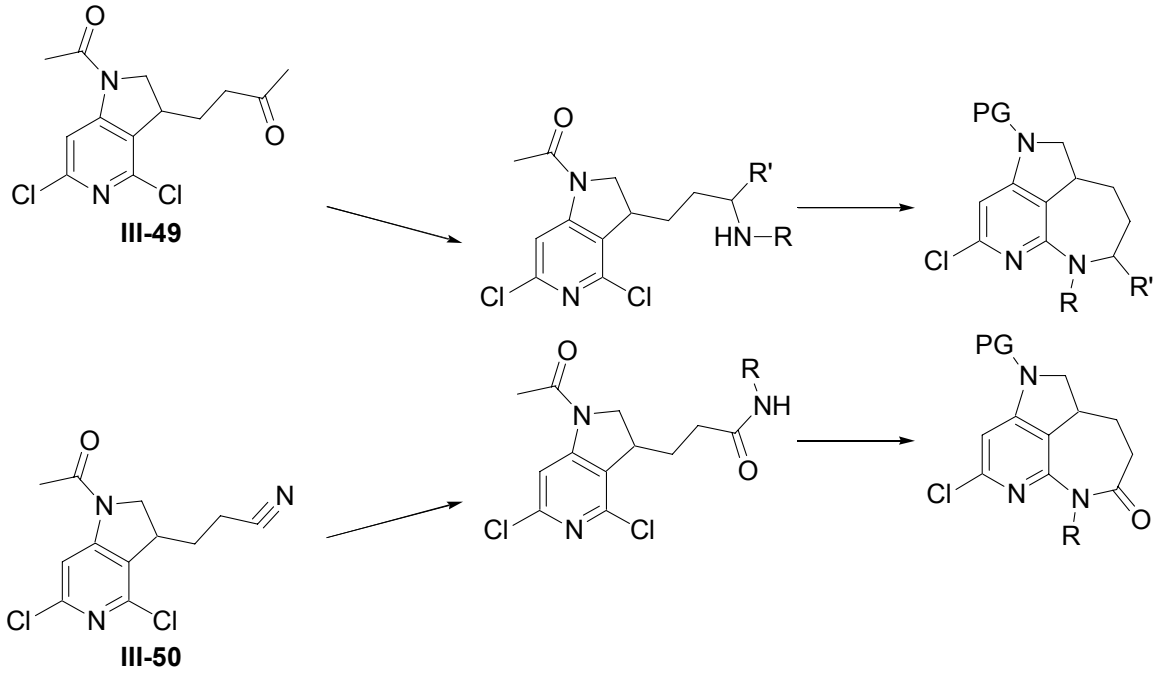


Schéma V-18

Par transformation ionique des fonctions nitriles et/ou acétone, les amines et/ou amides correspondants pourraient être préparés et engagés dans une substitution nucléophile aromatique de l'atome de chlore de la pyridine pour engendrer de nouveaux composés tricycliques inédits.

Cette approche, unifiée et souvent convergente, aux azapyridines bicycliques est nettement plus puissante, plus flexible et plus directe que les méthodes existantes. Un schéma récapitulatif des structures préparées est représenté dans la figure V-2. Toutes les possibilités n'ont pas été examinées. Certaines sont en cours d'étude et une extension aux hétéroaromatiques à deux atomes d'azote (pyrimidines, pyrazines…) est également envisagée.

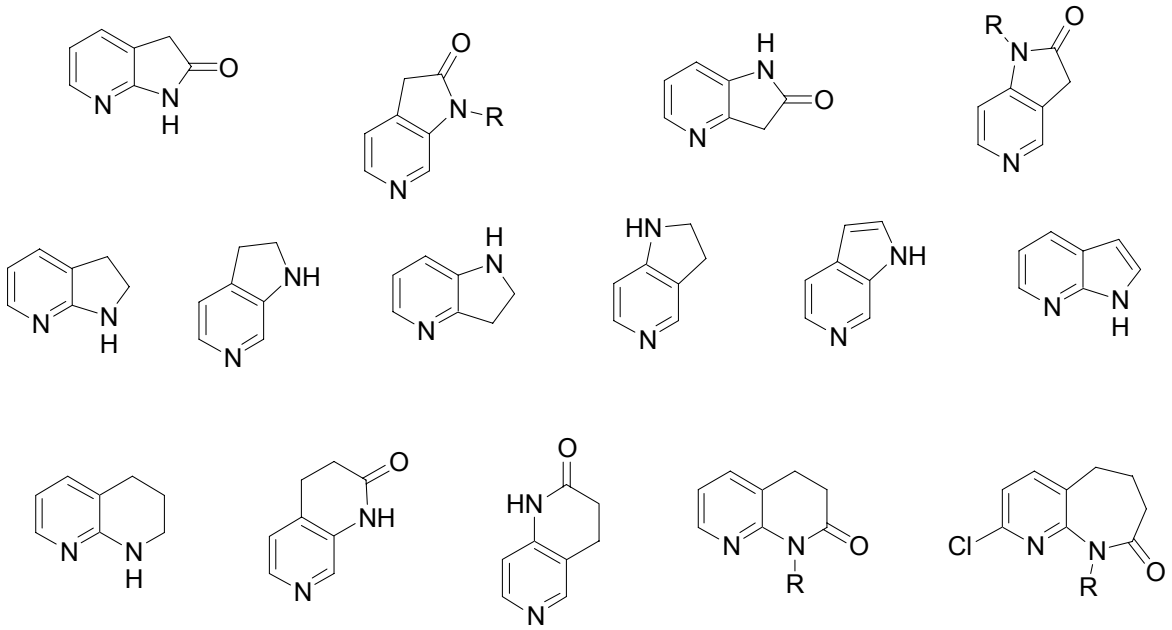


Figure V-2

Deuxième partie : Quelques applications de la chimie radicalaire des xanthates

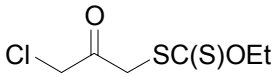
Dans les chapitres précédents, quelques exemples de cyclisation radicalaire sur les pyridines ont été abordés. Ceux-ci ont permis l'élaboration de nouvelles méthodes de synthèses de dérivés de type azaoxindoles, azaindolines, tétrahydronaphtyridines, dihydronaphtyridinones et enfin tétrahydropyridoazépinones. Dans le chapitre précédent, quelques transformations de ces composés ont été présentées, illustrant ainsi la grande diversité de produits offerte par les voies de synthèse développées.

Dans les deux chapitres qui vont suivre, nous allons aborder quelques applications de la chimie radicalaire des xanthates. Dans un premier temps, nous étudierons brièvement quelques applications synthétiques qu'offre le xanthate dérivé de l'α-chloroacétone déjà utilisé au chapitre III. Enfin, nous terminerons sur une étude préliminaire d'un nouveau réarrangement de type Smiles radicalaire *via* un cycle à 4 chaînons sera abordée.

VI. Brève étude du xanthate dérivé de l'α-chloroacétone

Introduction

Lors de la préparation des azaindolines, le xanthate **III-09** dérivé de l'α-chloroacétone (figure VI-1) s'est révélé être un bon précurseur pour la fonctionnalisation ultérieure des produits obtenus (par exemple pour la préparation d'un thiazole par réaction de Hantzsch). D'autres applications de ce xanthate avaient déjà été développées au laboratoire par Camilla Corsi et Olga Bergeot.[123]



III-09

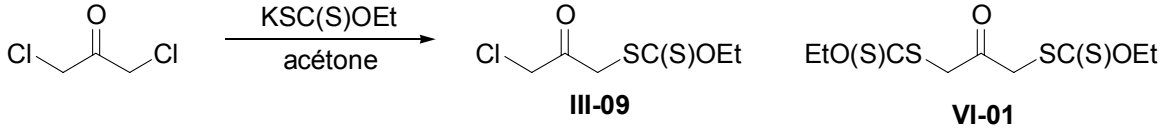
Figure VI-1

Cependant, la synthèse de ce composé n'était pas très efficace puisqu'il était utilisé en mélange avec la 1,3-dichlorocétone de départ. Il a donc semblé intéressant d'améliorer la synthèse de ce xanthate ainsi que d'étendre ses applications synthétiques.

A. Synthèse du xanthate dérivé de l'α-chloroacétone

1. Préparation usuelle des xanthates par substitution nucléophile

La préparation des xanthates de type α-acylés est généralement effectuée par substitution nucléophile d'un dérivé halogéné par le sel de *O*-éthyl xanthogénate de potassium dans un solvant polaire, comme l'acétone, le diméthylformamide, l'éthanol ou encore l'acétonitrile. Cependant, lors de la réaction entre la 1,3-dichlorocétone et le sel de xanthate dans l'un de ces solvants, il n'est pas possible de s'arrêter à la monosubstitution du composé de départ (schéma VI-1).



III-09 **VI-01**

Schéma VI-1

[123] Bergeot, O.; Corsi, C.; Zard, S. Z. résultats non publiés.

Le composé **III-09** est assez réactif et subit à son tour une substitution pour engendrer le composé **VI-01**. Lors de leur étude, Camilla Corsi et Olga Bergeot ont réussi à éviter la formation du produit disubstitué par addition lente du sel de xanthate sur un excès de la 1,3-dichlorocétone. Cependant, la conversion n'étant pas totale, au terme de la réaction, un mélange difficilement séparable du produit de départ et du xanthate **III-09** est obtenu. Lors de ce travail de thèse, le dithiocarbonate dérivé de l'α-chloroacétone nous avait semblé particulièrement utile pour la fonctionnalisation des azaindolines préparées par voie radicalaire. Aussi, nous nous sommes intéressés de plus près à la préparation sous forme pure du xanthate **III-09.**

2. Préparation du xanthate dérivé de l'α-chloroacétone

Il est souvent difficile en synthèse d'obtenir une bonne chimiosélectivité lors de réactions sur un composé possédant des fonctionnalités de réactivité identiques ou similaires. Aussi, dans le cas de composés symétriques, il n'est pas évident d'effectuer une réaction sur une seule fonctionnalité. Cela reste toutefois réalisable dans quelques cas. En effet, si le produit obtenu lors de la réaction est moins réactif ou moins susceptible de réagir que le produit de départ, alors on peut espérer réaliser une 'mono-réaction'. Dans notre cas, la monosubstitution par le sel de xanthate sur la 1,3-dichlorocétone est difficile car le composé monosubstitué **III-09** possède une réactivité similaire à la dichlorocétone envers les nucléophiles. Une solution envisageable réside donc dans la séparation de ce produit au moment de sa formation afin qu'il ne soit pas en contact avec le sel de xanthate, en le faisant précipiter dans le milieu par exemple. Ceci a pu être réalisé en effectuant la réaction dans l'eau, à 0°C (schéma VI-2).

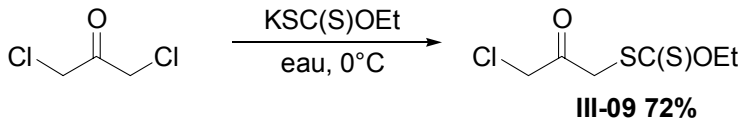


Schéma VI-2

Le sel de xanthate est mis en solution dans de l'eau et le mélange est agité sous atmosphère inerte pendant 15 minutes à 0°C avant d'ajouter progressivement 1 équivalent de 1,3-dichlorocétone. Après quelques secondes, un précipité se forme. Au bout de 2 heures d'agitation, la solution est filtrée et le solide obtenu est séché sous vide. L'analyse RMN de ce dernier montre qu'il s'agit du composé **III-09** pur, non contaminé par le composé de départ ou le produit de disubstitution. Il est alors utilisé tel quel dans les réactions radicalaires. Le rendement de la réaction non optimisée est de 72%. Au bout de

quelques heures, un nouveau précipité se forme dans les eaux mères, correspondant au composé **III-09**. Une seconde filtration permettrait donc d'améliorer le rendement de cette réaction.

B. Quelques applications

1. Amélioration des résultats précédents

Au cours de leur étude sur la réactivité et les applications possibles de ce xanthate, Camilla Corsi et Olga Bergeot utilisaient le dithiocarbonate **III-09** en mélange avec la 1,3-dichlorocétone de départ. Celle-ci ne venant pas interférer dans les réactions radicalaires, de bons résultats avaient été obtenus dans les réactions d'additions intermoléculaires sur des oléfines (schéma VI-3).

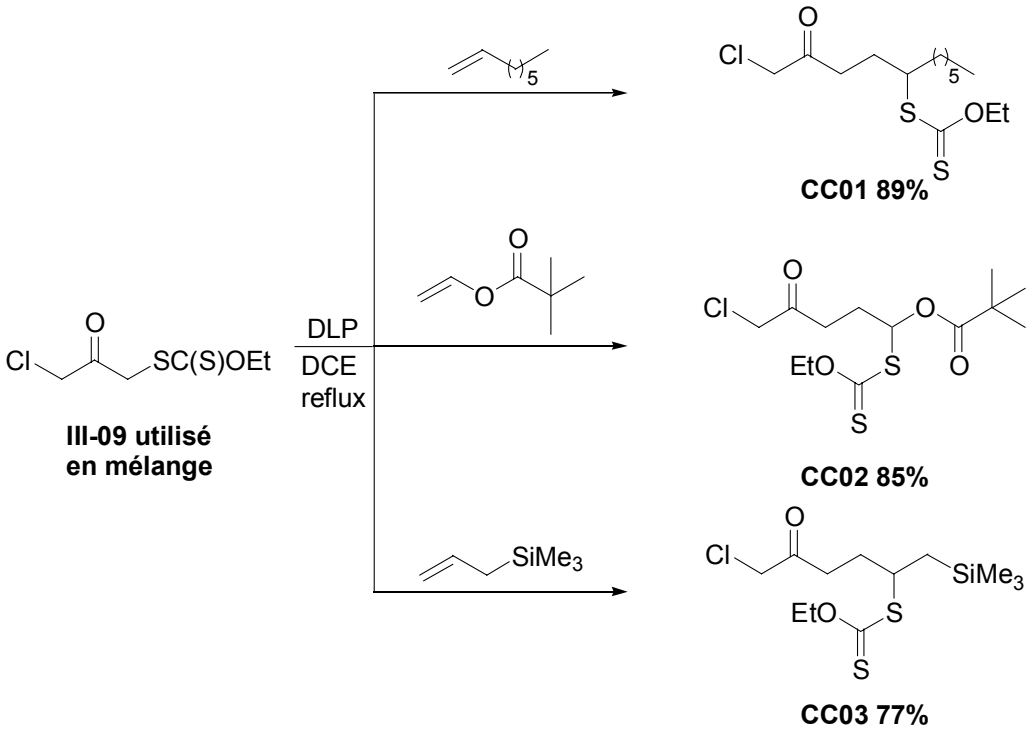


Schéma VI-3

Ces différentes réactions radicalaires ont permis de donner un aperçu du potentiel synthétique de ce nouveau composé. En particulier, la réaction avec des oléfines diversement fonctionnalisées comme le pivalate de vinyle ou l'allylsilane a permis d'obtenir les composés adduits avec de bons rendements. Le xanthate s'est révélé autrement plus réactif puisque son addition sur une oléfine non activée comme l'octène a permis d'obtenir l'adduit **CC01** avec un très bon rendement de 89%.

Lors des réactions d'addition du xanthate **III-09** sur des allylanilines, des adduits de grand intérêt synthétique ont pu être préparés (schéma VI-4).

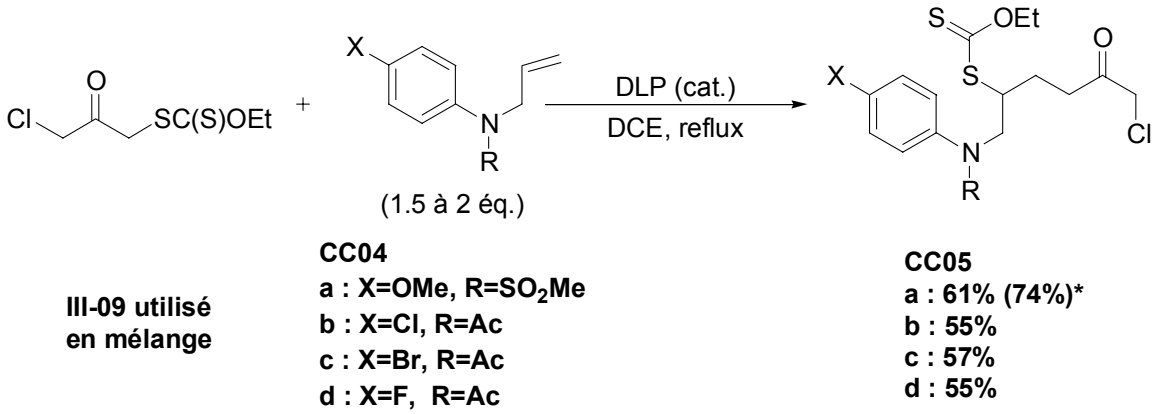


Schéma VI-4 (*) : *rendement obtenu avec le xanthate **III-09** utilisé sous forme pure.*

Les résultats d'addition sur ces oléfines sont moyens et l'utilisation du xanthate sous forme pure permet d'améliorer le rendement. En fait, contrairement aux oléfines précédentes, l'addition radicalaire sur les allylanilines est beaucoup plus lente, c'est pourquoi des réactions parasites ont le temps de se développer, ce qui diminue les rendements. Afin d'améliorer ces résultats, le xanthate pur obtenu selon la méthode décrite précédemment a été utilisé dans les mêmes conditions opératoires (schéma VI-5).

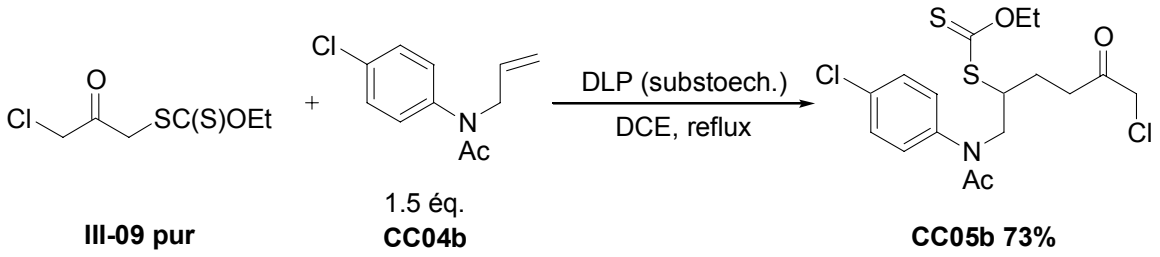


Schéma VI-5 *Amélioration réalisée sur les additions intermoléculaires*

L'utilisation du xanthate sous forme pure pour l'addition intermoléculaire permet dans le cas du composé **CC04b** d'augmenter le rendement de 55% à 73%. Ainsi, l'amélioration semble d'autant plus importante que la réaction est difficile. Cette observation, ainsi que le suivi CCM de la réaction, ont permis d'envisager l'hypothèse que le problème provenait en partie d'une dégradation du xanthate de départ lors du chauffage prolongé de la réaction. Un chauffage à blanc dans le 1,2-dichloroéthane du dithiocarbonate **III-09** a permis de justifier cette hypothèse (schéma VI-6).

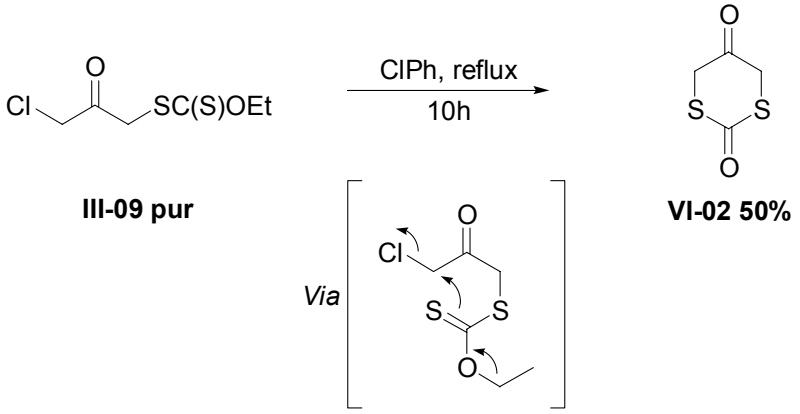


Schéma VI-6 *Dégradation du xanthate par chauffage prolongé*

Au bout de quelques heures, la CCM de la réaction indique l'apparition de nouveaux produits dont le majoritaire correspond au sous-produit obtenu lors des additions intermoléculaires. Il s'agit du composé cyclique **VI-02**, dérivé du xanthate de départ probablement par réarrangement inter ou intramoléculaire. Il ne semble pas provenir d'un processus radicalaire bien que cette hypothèse ne soit pas exclue. A plus haute température, dans le chlorobenzène, le réarrangement est beaucoup plus rapide et le composé **VI-02** est isolé avec 50% de rendement après 10 heures.

Le dithiocarbonate s'étant révélé instable dans les conditions de chauffage prolongé, il a été préconisé de l'utiliser en excès lors des réactions d'addition intermoléculaires difficiles (schéma VI-7).

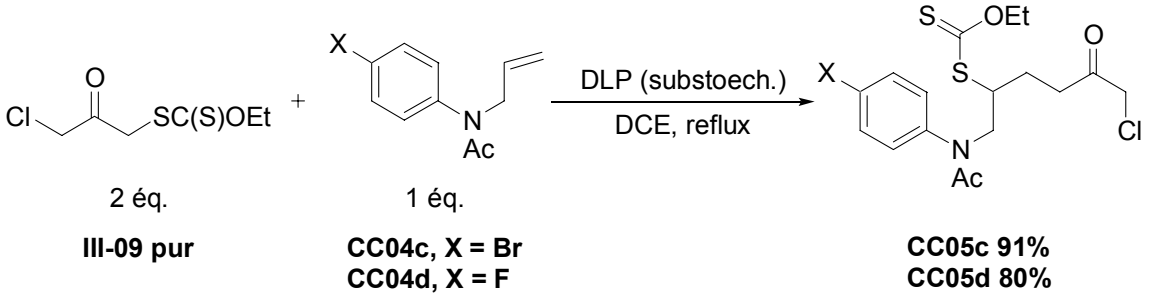
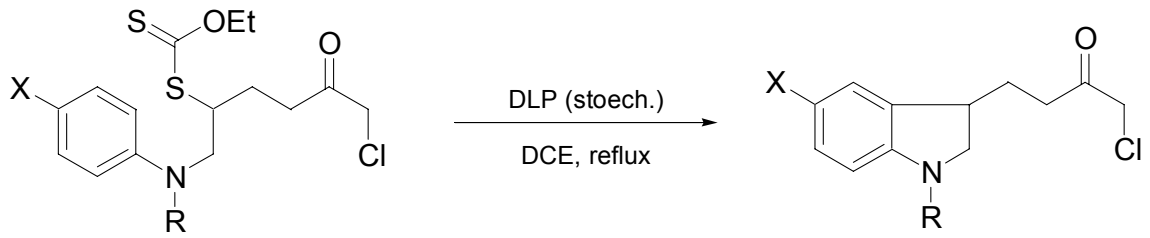


Schéma VI-7 *Améliorations réalisées sur les additions intermoléculaires*

Les résultats de ces nouvelles expériences sont bien supérieurs à ceux obtenus lors de l'utilisation du xanthate sous forme impure et en défaut par rapport à l'oléfine. Les rendements sont très bons, et permettent d'améliorer l'efficacité de la synthèse en deux étapes des indolines à partir des allylanilines (schéma VI-8).



CC05
a : X=OMe, R=SO_2Me
b : X=Cl, R=Ac
c : X=Br, R=Ac
d : X=F, R=Ac

CC06
a : 54%
b : 66%
c : 68%
d : 60%

Schéma VI-8 *Préparation d'indolines fonctionnalisées*

Il est important de souligner encore une fois le fait que deux nouvelles liaisons C-C ont été crées, en dépit de la présence d'un groupe aussi réactif qu'une α-chlorocétone. Peu de méthodes sont capables d'un tel exploit et en général, la fonction α-chlorocétone est seulement introduite au moment où on en a besoin et rarement quelques étapes en avance, du fait de sa grande réactivité.

Bien d'autres applications peuvent être trouvées à ce xanthate. En plus des transformations ioniques réalisables, inhérentes à la fonction de type α-chlorocétone, l'introduction de ce motif permet la préparation d'un nouveau xanthate. Celui-ci peut alors effectuer de nouvelles liaisons carbone-carbone, fonctionnalisant ainsi l'autre côté de la cétone.

2. Construction de squelettes par voie radicalaire

a. Préparation d'un composé bicyclique

Le caractère dichotomique de la 1,3-dichlorocétone permet de construire des squelettes très complexes à partir de molécules très simples, en utilisant la technologie des xanthates. Une illustration intéressante réalisée durant ce travail de thèse consiste en la construction d'un système bicyclique très fonctionnalisé à partir du β-(-)-pinène (schéma VI-9).

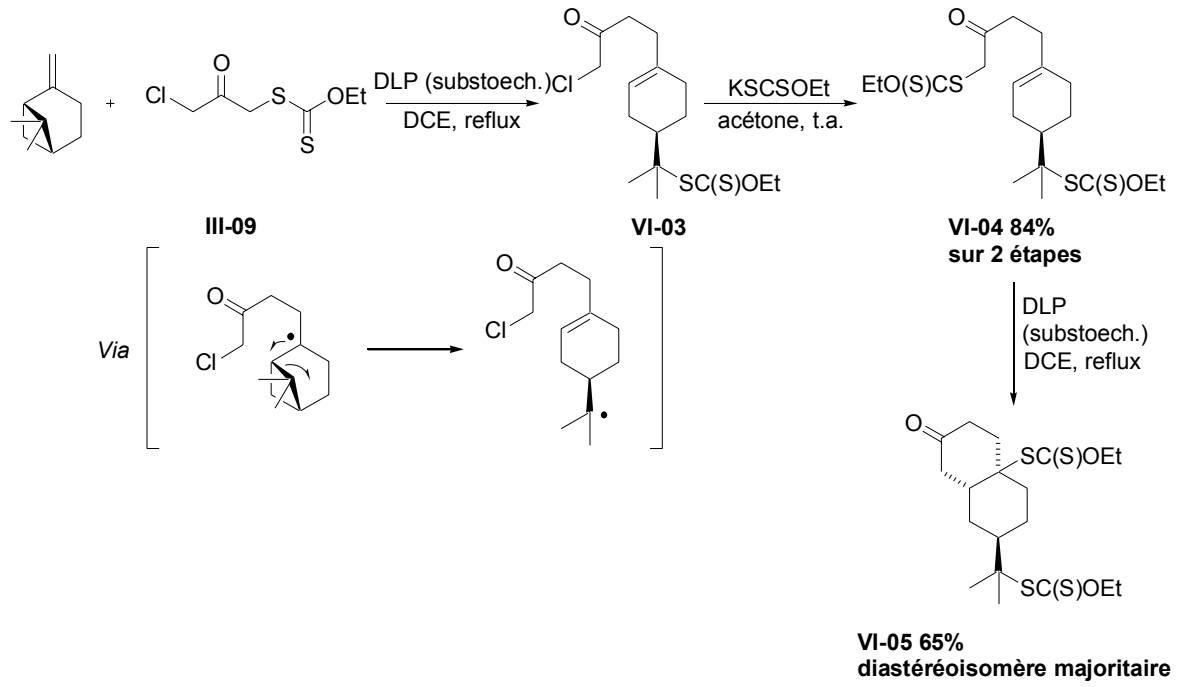


Schéma VI-9

Le radical issu du xanthate **III-09** peut s'additionner sur l'oléfine exocyclique du β-(-)-pinène. Celui-ci subit alors une fragmentation et engendre le composé **VI-03**. Il est intéressant de noter que cette première addition est très efficace, la force motrice de la réaction étant la fragmentation d'un cycle tendu à 4 chaînons.

L'utilisation du xanthate dérivé de l'α-chlorocétone permet l'introduction d'une fonction aisément transformable en précurseur radicalaire par substitution nucléophile par le sel de xanthate. Le composé **VI-04** est ainsi obtenu avec un très bon rendement sur les deux étapes. Celui-ci, mis dans des conditions radicalaires d'addition intramoléculaire sur une oléfine, permet d'obtenir avec un bon rendement le système bicyclique **VI-05** sous forme d'un seul diastéréoisomère (la cyclisation radicalaire est généralement *cis* et a probablement lieu du côté opposé à la chaîne portant le xanthate).

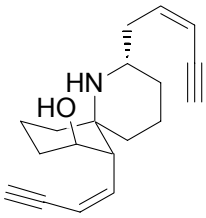
Le composé **VI-05**, hautement fonctionnalisé, pourrait être réduit, subir des transformations ioniques ou encore être engagé dans d'autres réactions radicalaires.

Ce premier exemple de construction de squelette par voie radicalaire permet donc d'entrevoir les grandes capacités offertes par ce xanthate pour la synthèse de structures polycycliques. Cette approche a donc naturellement été envisagée pour la synthèse d'un produit naturel.

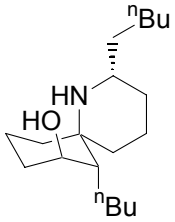
b. Approche de la synthèse d'un produit naturel

•***La perhydrohistrionicotoxine***

Les histrionicotoxines sont une famille de 16 alcaloïdes spirocycliques isolés à partir de la peau de grenouille colombiennes, de la famille des *Dendrobatidae*. L'histrionicotoxine **A** et son dérivé hydrogéné non naturel, la perhydrohistrionicotoxine **B**, sont toutes deux utilisées pour l'étude des mécanismes de transmission trans-synaptique lors d'impulsions neuromusculaires (figure VI-2).



Histrionicotoxine A



Perhydrohistrionicotoxine B

Figure VI-2

Cette activité biologique remarquable, combinée à une abondance naturelle faible et à un squelette azaspirocyclique très original, ont engendré un intérêt synthétique considérable ces vingt dernières années comme en témoignent les nombreuses publications de la littérature (plus de 70 approches synthétiques aux histrionicotoxines ont été rapportées).[124] L'approche de la synthèse de la perhydrohistrionicotoxine réalisée durant ce travail de thèse se base sur la réactivité du xanthate dérivé de l'α-chlorocétone. Cependant, elle n'a pas constitué l'essentiel de nos travaux. Aussi, elle sera abordée succinctement et l'étendue des synthèses jusqu'alors rapportées ne sera pas exposée. On pourra se référer aux revues et articles récents sur le sujet pour de plus amples informations.

•***Analyse rétrosynthétique de la perhydrohistrionicotoxine***

La perhydrohistrionicotoxine est un composé spirocyclique [5,5] qui possède un atome d'azote dans une position adjacente à la jonction des cycles, ainsi qu'une fonction hydroxyle dans une relation 1,3-diaxiale avec l'atome d'azote. La rétrosynthèse envisagée

[124] Revues : (a) Kotera, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 370. (b) Inubushi, Y.; Ibuka, T. *Heterocycles* **1982**, *17*, 507. Pour des publications récentes, voir : (a) Kim, S.; Ko, H.; Lee, T.; Kim, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5756. (b) Stockman, R. A.; Sinclair, A.; Arini, L. G.; Szeto, P.; Hughes, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1598. Et références citées.

est basée sur le fait que la perhydrohistrionicotoxine **B** peut être obtenue par réduction stéréosélective de la fonction carbonyle de la β-aminocétone **C** (schéma VI-10).[125]

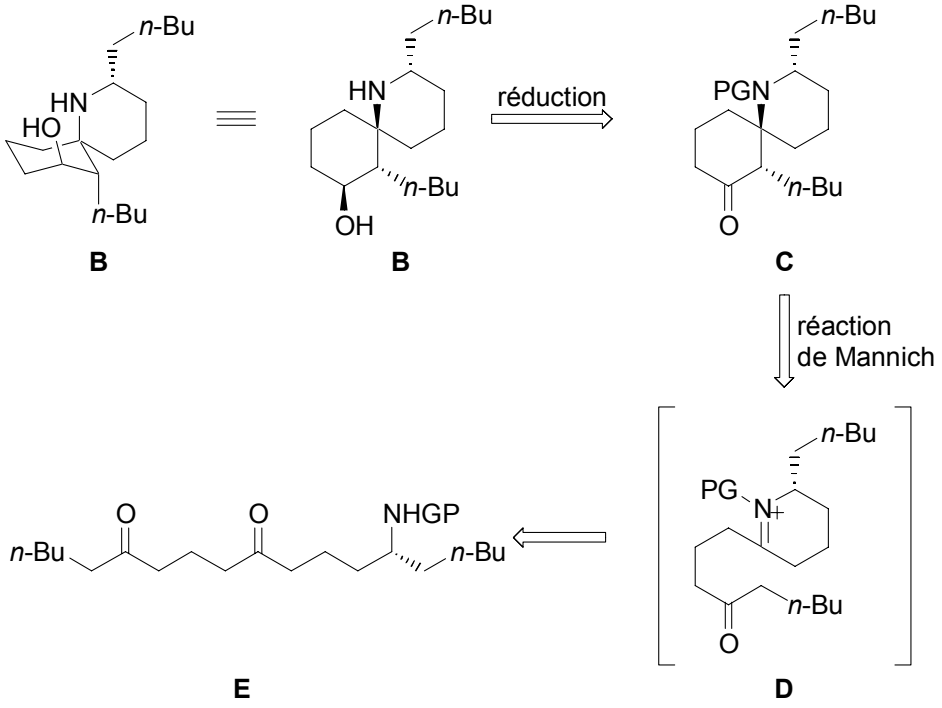


Schéma VI-10 *Analyse rétrosynthétique*

Le composé spirocyclique **C** pourrait provenir d'une réaction de Mannich intramoléculaire[126] à partir de la molécule linéaire **E** *via* un iminium **D**. Cette réaction intramoléculaire devrait être favorisée par la présence d'un groupement protecteur adéquat sur l'atome d'azote, de type benzyle. D'autre part, la présence d'un seul centre asymétrique fixé, devrait favoriser la formation stéréosélective des autres carbones quaternaires (figure VI-3).

[125] (a) Comins, D. L.; Zhang, Y.-M.; Zheng, X. *Chem. Commun.* **1998**, *22*, 2509. (b) Winkler, J. D.; Hershberger, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *13*, 4852.
[126] Pour une revue récente sur la réaction de Mannich, voir : Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044.

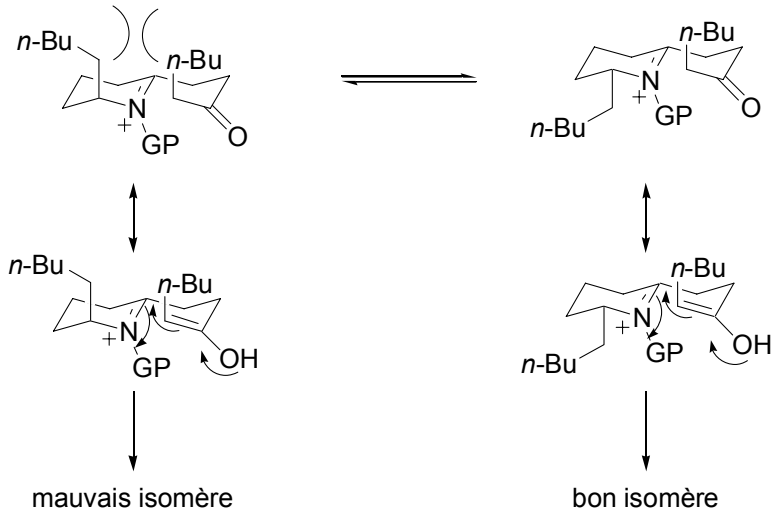


Figure VI-3

Ainsi, la gêne stérique entre les deux chaînes latérales devrait promouvoir l'adoption d'une conformation adéquate pour la synthèse du bon isomère par l'intermédiaire de type iminium.

Une voie de synthèse similaire avait déjà été par envisagée Corey et Balanson[127] dans les années 70 mais celle-ci n'avait pas connu un grand succès. D'après les auteurs, cet échec relevait de l'instabilité de l'intermédiaire **EC02**, ce qui ne permettait pas de faire la cyclisation intramoléculaire (schéma VI-11).

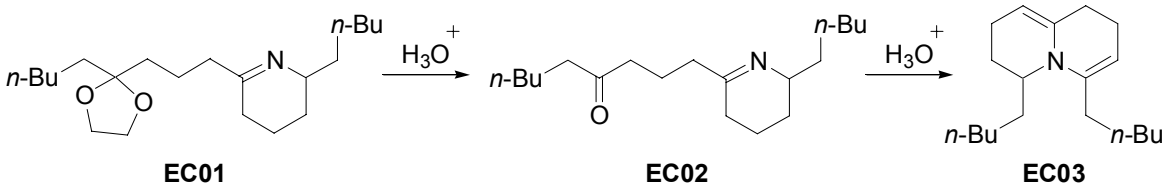


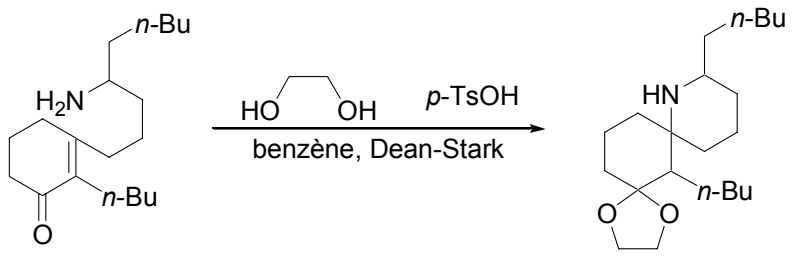
Schéma VI-11

A la place, le composé **EC02** traité dans des conditions acides (non précisées) engendre la diènamine **EC03**. Nous pensons que notre synthèse, qui consiste en la génération de l'iminium *in situ*, à partir d'une amine convenablement substituée, pourrait permettre de contourner ce problème.

D'autre part, au cours de leur étude, les auteurs avaient également élaboré une nouvelle stratégie de synthèse de la perhydrohistrionicotoxine, s'appuyant sur une addition intramoléculaire de type Michael. A nouveau, l'instabilité d'un intermédiaire cétonique avait entraîné l'échec de cette voie d'accès. Cet inconvénient a ultérieurement été très

[127] Corey, E. J.; Balanson, R. D. *Heterocycles* **1976**, *5*, 445.

judicieusement contourné par le groupe de Winterfeldt[128] en piégeant la cétone sous forme d'acétal (schéma VI-12).



EC01 **EW02**

Schéma VI-12

L'intermédiaire **EC01** synthétisé par le groupe de Corey ne permettait pas d'obtenir le produit d'addition intramoléculaire dans des conditions acides ou basiques (non spécifiées). En piégeant la cétone résultant de l'addition sous forme d'acétal, le groupe de Winterfeldt a aisément pu obtenir le composé **EW02** à partir de la même énone de départ **EC01**. Ce travail est donc fortement encourageant pour la synthèse que nous avons envisagée, malgré les mauvais résultats rapportés par le groupe de Corey.

•***Préparation du précurseur linéaire***

Le composé linéaire **E** pourrait être synthétisé en utilisant la chimie des xanthates à partir de précurseurs très simples (schéma VI-13).

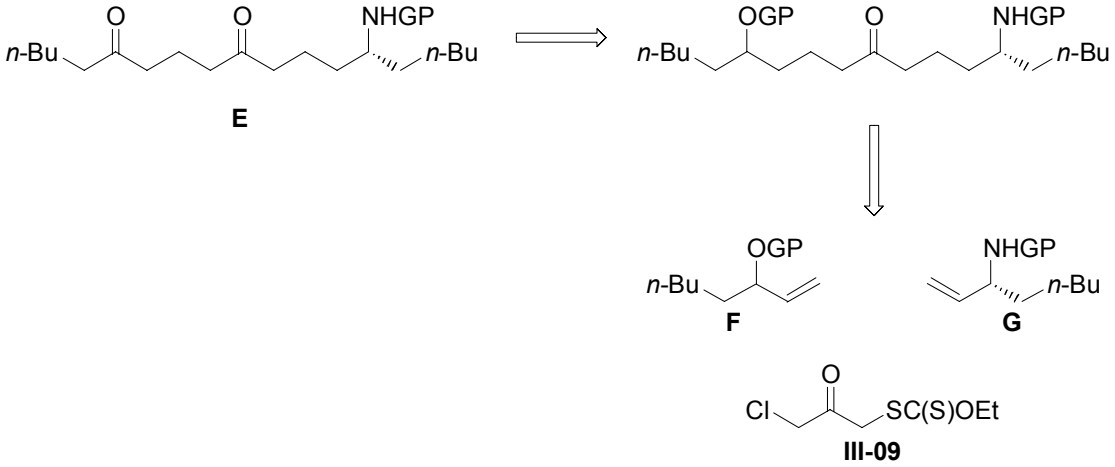


Schéma VI-13

Le composé linéaire peut être construit selon une séquence de deux additions radicalaires intermoléculaires du xanthate **III-09** sur les oléfines **F** et **G**.

---

[128] Glanzmann, M.; Karalai, C.; Ostersehlt, B.; Schön, U.; Frese, C.; Winterfeldt, E. *Tetrahedron* **1982**, *18*, 2805.

⇒ *Alcène **F***

L'alcène **F** choisi est le composé commercial comportant une protection de type acétate, ce qui autorise une déprotection dans des conditions plutôt douces (schéma VI-14).

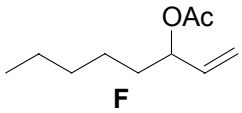


Schéma VI-14

Dans la synthèse envisagée, la fonction hydroxyle libérée est oxydée en cétone, il n'est donc pas nécessaire de travailler avec un réactif de départ énantiomériquement pur.

⇒ *Préparation de l'allylamine **G***

Plusieurs stratégies de synthèse[129] pourraient être envisagées pour la préparation de l'allylamine **G** :

Au départ de l'octèn-3-ol, l'allylamine **G** pourrait être préparée par substitution de la fonction hydroxyle par une amine ou par un groupement précurseur d'amine. Les réactions les plus couramment employées pour ce type de transformation sont les réactions de type Mitsunobu avec activation de l'alcool en groupe partant,[130] ou les réactions utilisant des métaux de transitions comme le palladium ou le rhodium.[131] Malheureusement, bien souvent, ces réactions sont accompagnées d'un manque de régiosélectivité dans l'attaque du nucléophile (cas des réactions avec les métaux), ou d'étapes fastidieuses pour la préparation des réactifs et/ou lors des déprotections.

Le réarrangement sigmatropique [3,3] des alcools allyliques développé par Overman[132] est une méthode très efficace pour la préparation des amines allyliques. L'alcool correspondant étant assez onéreux, cette méthode a été écartée.

La première méthode réalisée pour la préparation de l'allylamine désirée repose sur une séquence de deux étapes, à partir d'un tosylate propargylique (schéma VI-15).

---

[129] Pour une revue récente sur la préparation d'allylamines, voir : Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689.
[130] (a) Dodd, D. S.; Kozikowski, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 977. (b) Dastrup, D. M.; VanBrunt, M. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *10*, 4112.
[131] (a) Connell, R. D.; Rein, T.; Akermark, B.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3845. (b) Murahashi, S.-I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3292. (c) Evans, P. A.; Robinson, J. E.; Nelson, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *28*, 6761. Et references citées.
[132] Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901.

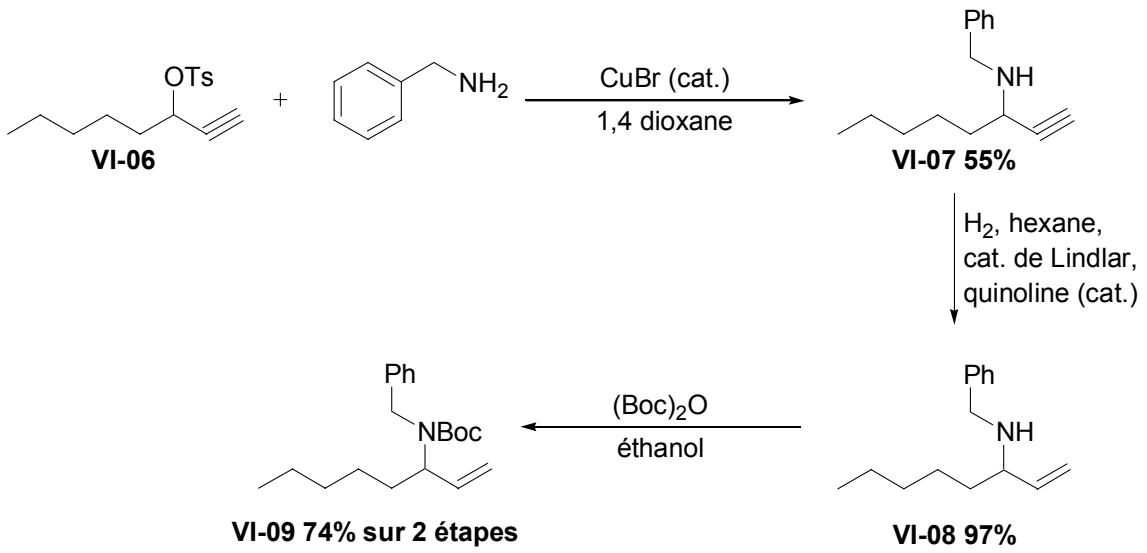


Schéma VI-15

Au départ de l'octyn-3-ol commercial, le composé **VI-06** est aisément préparé par tosylation.[133] Celui-ci est alors engagé dans une réaction d'amination catalysée par le cuivre[134] pour fournir la propargylamine **VI-07** avec un rendement moyen. L'alcyne est alors hydrogéné à l'aide du catalyseur de Lindlar pour fournir l'allylamine **VI-08** correspondante avec un très bon rendement.[134a] Celle-ci peut alors être aisément protégée sous forme de carbamate sans être isolée intermédiairement, engendrant ainsi le précurseur radicalaire **VI-09** avec un bon rendement sur les deux étapes.

Dans le même temps, une autre voie d'accès a également été réalisée et semble plus efficace. Elle consiste en l'utilisation d'une sulfone de type **A** (schéma VI-16).

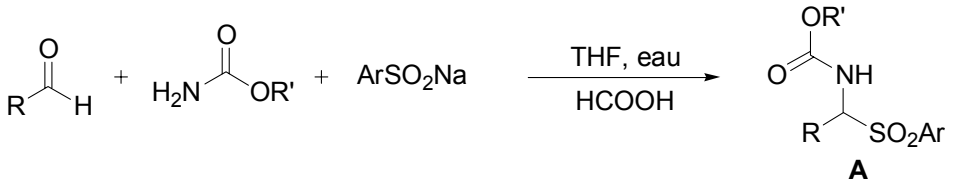


Schéma VI-16

Les sulfones de type **A** sont préparées très efficacement par condensation d'un aldéhyde avec un carbamate en présence d'un arylsulfinate de sodium. Le produit cristallise lors de sa formation et une simple filtration permet de l'obtenir en général avec de bons rendements. Ces composés ont pour la première fois été étudiés par l'équipe de

[133] Gueugnot-Condon, S.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron* **2000**, *13*, 1851.
[134] (a) Imada, Y.; Yuasa, M.; Nakamura, I.; Murahashi, S.-I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2282. (b) Brettle, R.; Jafri, I. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, *2*, 387. (c) Geri, R.; Polizzi, C.; Lardicci, L.; Caporusso, A. M. *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, *124*, 241.

Engberts dans les années 60[135] et depuis, de nombreux groupes se sont tournés vers leur utilisation comme substituts stabilisés d'imines.[136] Ces composés, cristallins, stables et faciles à obtenir, sont connus pour réagir avec des carbanions stabilisés, pour obtenir formellement le produit de substitution du groupement phénylsulfone par le nucléophile (schéma VI-17).

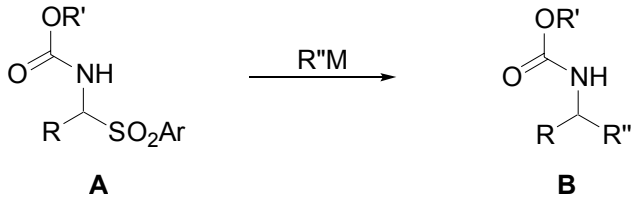


Schéma VI-17

Ces dernières années, Petrini et Mecozzi ont largement étudié cette réaction pour la préparation de différentes allylamines, propargylamines ou encore homoallylamines.[137] Une variante très intéressante a également permis d'effectuer des additions énantiosélectives par le biais d'auxiliaires chiraux.[138] La voie d'accès développée par ces auteurs a ainsi été appliquée à la synthèse de l'allylamine désirée (schéma VI-18).

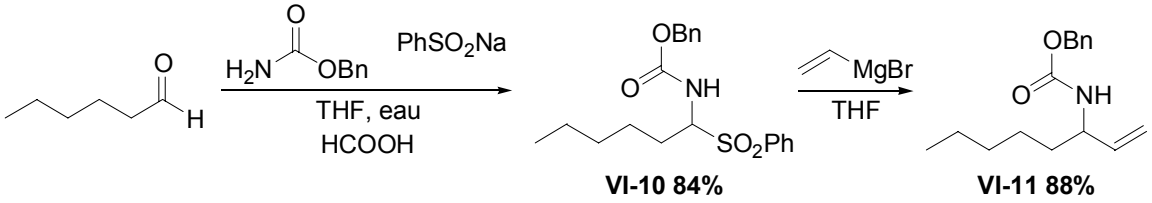


Schéma VI-18

La sulfone **VI-10** est obtenue à partir de l'hexanal avec un bon rendement par filtration puis recrystallisation. L'addition du bromure de vinylmagnésium sur celle-ci permet alors d'obtenir l'allylamine protégée **VI-11** très efficacement. Il pourra bien sûr être envisagé par la suite de préparer ce précurseur de manière énantiosélectivement pure par l'emploi d'auxiliaires chiraux.

---

[135] (a) Engberts, J. B. F. N.; Strating, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 942. (b) Engberts, J. B. F. N.; Olijnsma, T.; Strating, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1966**, *85*, 1211. (c) Olijnsma, T.; Engberts, J. B. F. N.; Strating, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1967**, *86*, 463.
[136] (a) Kanazawa, A. M.; Denis, J. N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238. (b) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622. Et références citées.
[137] Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970.
[138] Giardina, A.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8277.

⇒ *Préparation du précurseur de la réaction de Mannich*

Ayant synthétisé les précurseurs nécessaires aux additions radicalaires intermoléculaires, notre synthèse a arbitrairement débuté par la réaction du xanthate **III-09** sur l'oléfine **F** (schéma VI-19).

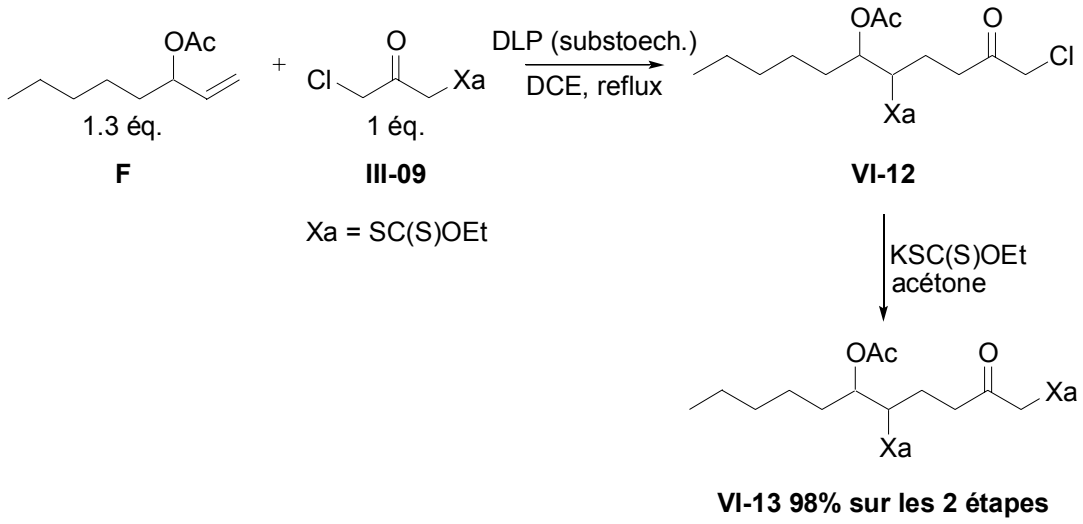


Schéma VI-19

L'addition intermoléculaire du xanthate **III-09** sur l'oléfine, présente en léger excès, permet d'obtenir l'adduit **VI-12** de manière quasi-quantitative. Cette réaction, très efficace, témoigne de la grande réactivité du xanthate **III-09** et permet la construction très aisée d'une chaîne carbonée hautement fonctionnalisée. Sans être isolé, l'adduit **VI-12** est directement traité par le sel de xanthate pour engendrer le xanthate **VI-13**, précurseur de la seconde réaction d'addition radicalaire (schéma VI-20). On peut noter en outre, que le léger excès d'oléfine peut être récupéré lors de la purification par chromatographie sur gel de silice.

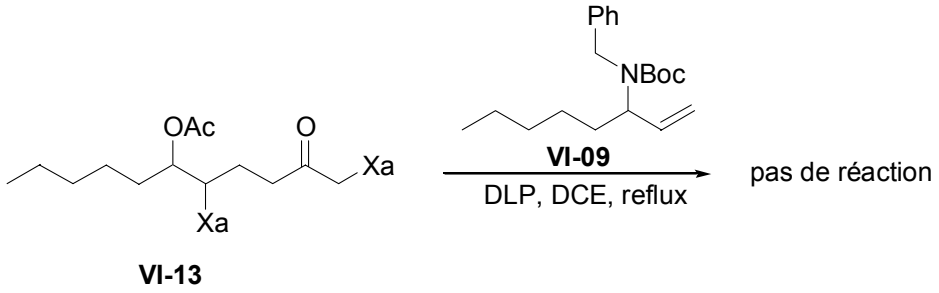


Schéma VI-20

Malheureusement, les essais d'addition radicalaire sur le piège **VI-09** préparé précédemment n'ont pas été concluants, l'oléfine de départ étant récupérée en fin de réaction. Ce résultat surprenant pourrait être expliqué par la présence d'une gêne stérique

due au groupement benzyle, qui entraînerait l'inaccessibilité de la double liaison vis-à-vis de l'attaque du xanthate. Aussi, un nouvel essai fut mené en utilisant l'allylamine protégée par un groupement Boc (schéma VI-21).

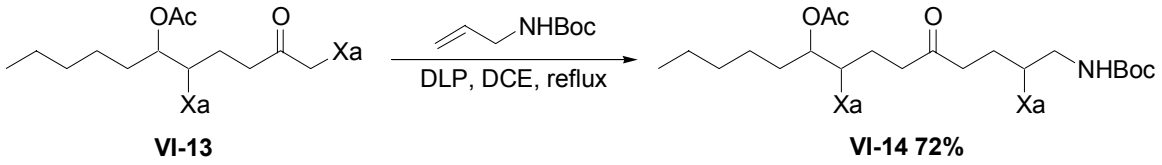


Schéma VI-21

Cette fois, la mise dans les conditions radicalaires d'addition intermoléculaire du xanthate **VI-13** en présence d'un léger excès d'allylamine protégée permet d'obtenir l'adduit **VI-14** avec un bon rendement (non optimisé). L'oléfine **VI-11** préparée précédemment a donc été testée avec le même dithiocarbonate (schéma VI-22).

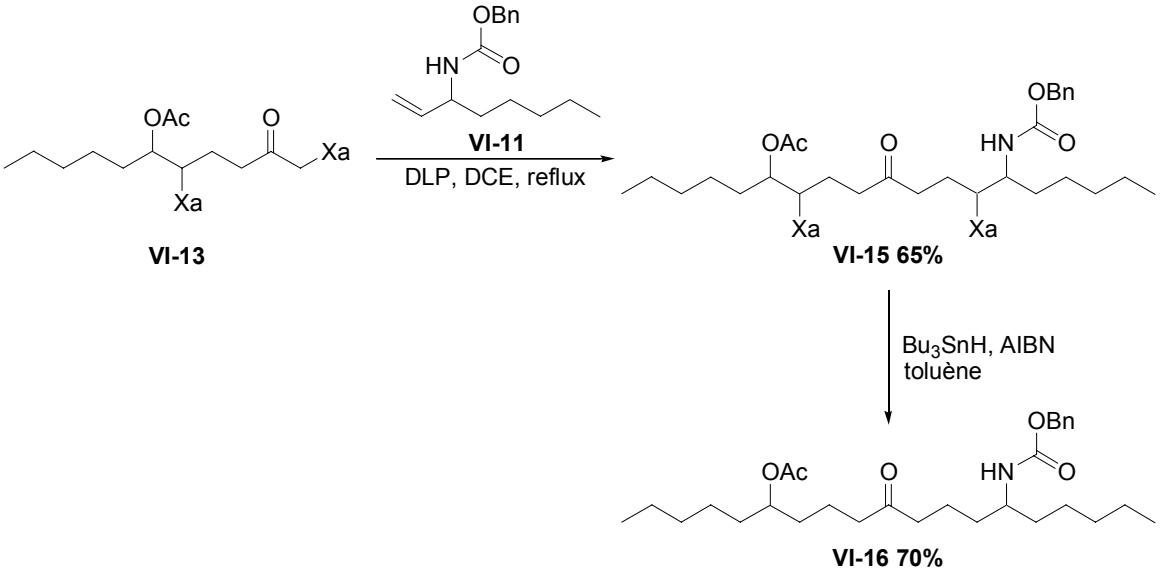


Schéma VI-22

A notre grande satisfaction, le traitement du xanthate **VI-13** dans les conditions radicalaires usuelles d'addition intermoléculaire en présence du piège **VI-11** permet d'obtenir l'adduit **VI-1**5 avec un bon rendement non optimisé de 65%. Ce résultat témoigne d'une grande efficacité de l'étape radicalaire puisque seul le radical issu du xanthate en α de la cétone, le plus stabilisé, effectue une addition sur l'oléfine terminale. Il est bon de rappeler que la différence de stabilité entre les deux radicaux possibles est faible et peu de méthodes radicalaires autres que la chimie des xanthates permettent une discrimination aussi efficace. Le groupement benzyle de l'allylamine **VI-09** semble bien être responsable du précédent échec lors de l'addition radicalaire.

Les groupements xanthates de l'adduit **VI-15** sont alors aisément réduits de manière radicalaire par l'hydrure de tributylétain. D'autres méthodes, moins néfastes du point de vue de la toxicité des réactifs employés, auraient pu être utilisées, comme l'utilisation de peroxyde de dilauroyle dans l'isopropanol,[139] ou de l'acide hypophosphoreux en présence de triéthylamine et d'AIBN.[140]

A partir de la molécule linéaire **VI-16** obtenue, deux étapes sont alors nécessaires pour la préparation du précurseur de la réaction de Mannich (schéma VI-23).

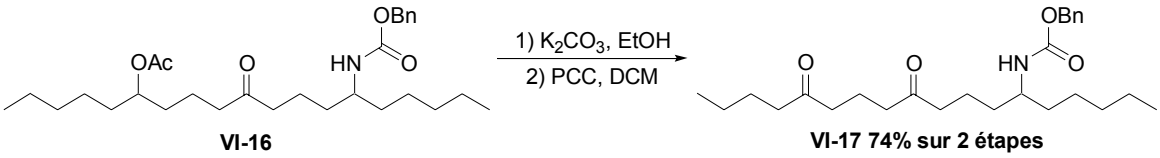


Schéma VI-23

La déprotection de la fonction acétate du composé **VI-16** est réalisée en présence de carbonate de potassium et l'alcool formé est alors oxydé par le PCC pour fournir le précurseur cristallin très stable **VI-17** avec un bon rendement sur les deux étapes.

⇒ *Premiers essais de la réaction de Mannich intramoléculaire*

Faute de temps, peu d'essais furent réalisés pour la réaction de Mannich intramoléculaire à partir du composé linéaire **VI-17**. Malheureusement, ils ne se sont pas avérés concluants. Le groupement protecteur de l'amine est assez robuste et l'utilisation d'iodure de triméthylsilyle n'a pas permis d'effectuer une bonne déprotection de l'amine.

Aussi, il est envisagé de préparer le même précurseur avec un groupement Boc sur l'amine et/ou un groupe benzyle afin de favoriser la réaction clé de Mannich. On pourra également prévoir de piéger la cétone obtenue lors de la réaction de Mannich sous forme d'acétal afin d'empêcher la formation d'un composé instable. Ces travaux sont actuellement en cours au laboratoire.

Conclusions et perspectives

On a pu se rendre compte dans ce chapitre de l'intérêt que peut avoir un xanthate tel que celui dérivé de la chlorocétone pour la construction de chaînes carbonées très diverses. Du fait du caractère bidimensionnel de la molécule, des chaînes linéaires de nature différentes centrées sur une fonction cétone peuvent être construites.

---

[139] Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5877.
[140] Boivin, J.; Jrad, R.; Jude, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.* **2003**, *10*, 1645.

Par exemple, au départ d'alcools allyliques, il est aisé de préparer divers spiroacétals, après cyclisation intramoléculaire sur la fonction cétone. Cette étude a brillamment été menée au laboratoire par Michiel De Greef durant son travail de thèse (schéma VI-24).

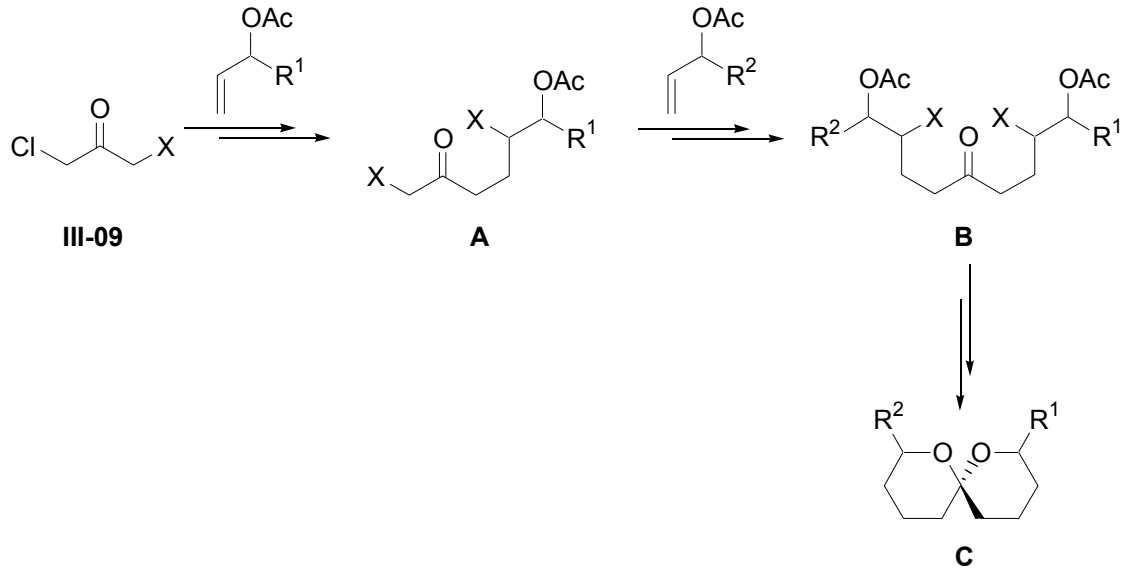
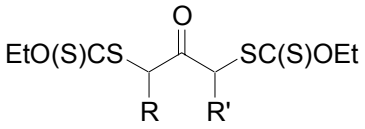


Schéma VI-24

Les produits contenant un motif spirocyclique de type **C** sont abondants dans la nature. Aussi, l'approche qui a été développée consiste en la mise en oeuvre de deux étapes radicalaires d'addition intermoléculaire consécutives. Les composés **B** ainsi obtenus sont réduits, puis soumis à des conditions de cyclisation ioniques pour conduire aux produits spirocycliques **C**. La séquence montrée ci-dessus conduit à des produits diversement substitués comportant deux cycles à six chaînons. Cependant, en changeant la position de la double liaison par rapport à la fonction oxygénée, il est possible de modifier la taille d'un ou des deux cycles du système spirocyclique. Ainsi, l'utilisation d'un acétate vinylique conduit à la formation d'un cycle à cinq chaînons, tandis que l'utilisation d'un acétate homoallylique conduit à la formation d'un cycle à sept chaînons. Cette méthode permet donc d'accéder indifféremment à des systèmes spirocycliques de configuration [5,5], [5,6], [5,7], [6,6], [6,7] et [7,7].

En outre, un dérivé asymétrique bifonctionnalisé du type de A pourrait également être envisagé (figure VI-4).



A

Figure VI-4

La chimie radicalaire des xanthates permettrait probablement de réaliser des réactions radicalaires hautement régiosélectives et d'accéder à des molécules d'une plus grande complexité. Ces travaux sont actuellement en cours au laboratoire.

Mais la potentialité des xanthates ne s'arrête pas aux réactions radicalaires 'classiques' et de nouvelles transformations peuvent également être réalisées, comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

VII. Une nouvelle réaction de Smiles radicalaire

Introduction

La littérature rassemble de très nombreux exemples de transferts radicalaires d'aromatiques. Les migrations 1,2 d'aryles (réarrangement néophyle)[141] ainsi que les migrations 1,4 et 1,5 d'aromatiques ont été particulièrement étudiées.[142] Aussi, lors de notre travail concernant les cyclisations radicalaires sur les pyridines, nous nous attendions à observer parmi les produits de réaction ceux issus de ce type de réarrangements. Mais de manière surprenante, des produits issus d'un transfert 1,3 de pyridine furent isolés (schéma VII-1), alors que les transferts 1,2 et 1,4 de groupe sont les plus répandus.

Ce réarrangement, (que ce soit la migration 1,4 d'un hétéroaryle ou d'un aryle) n'a pas de précédent à notre connaissance dans la littérature. En effet, l'exemple que nous avons vu dans le chapitre II est le premier du genre passant par un intermédiaire radicalaire contenant un cycle à 4 chaînons.

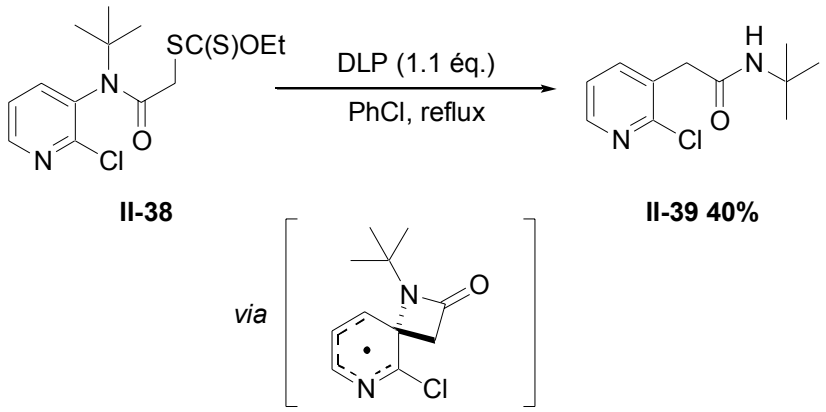


Schéma VII-1 *1er exemple de transfert 1,3 d'aromatique*

La découverte de cette réaction nous a donc encouragés à faire une étude plus poussée concernant ses limitations et applications.

A. Réarrangement de Smiles radicalaire

Avant d'étudier quels systèmes étaient susceptibles d'être transformés selon le même réarrangement, nous nous sommes d'abord intéressés au mécanisme possible de la transformation. Il a ainsi été proposé (schéma VII-2) que le radical issu du xanthate cyclise préalablement suivant un mode *ipso* sur le noyau pyridine. Dans notre cas, il est probable

[141] Urry, W. H.; Kharasch, M. S. *J. Am. Chem. Soc*. **1944**, *66*, 1438.
[142] Pour une revue sur les migrations radicalaire d'aryles, voir : (a) Studer, A.; Bossart, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9649. (b) Studer, A.; Bossart, M. Dans *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Vol. 2, p 62.

que la répulsion stérique entre l'atome de chlore et le groupement *tert*-butyle sur l'azote empêche le radical de cycliser en position *ortho*. D'autre part, le groupement *tert*-butyle comprime également le radical issu du xanthate vers la pyridine de sorte qu'il n'a d'autre choix que de cycliser en formant un cycle à 4 chaînons, très tendu et difficile à obtenir en utilisant d'autres méthodes. Le radical ainsi formé (délocalisé sur le cycle aromatique) peut alors fragmenter du côté de l'atome d'azote pour engendrer un radical amidyle très réactif[143] et réaromatiser ainsi le système. La force motrice du réarrangement très probablement réversible est vraisemblablement la formation de ce radical azoté plus réactif et donc capable d'arracher un hydrogène du milieu réactionnel pour engendrer l'amide **II-39**. On peut noter que le premier essai a été mené dans le chlorobenzène, qui n'est pas un très bon donneur d'hydrogène. De ce fait, ce sont probablement les hydrogènes de la chaîne aliphatique du peroxyde de dilauroyle (utilisé en quantité stoechiométrique) ou de ses dérivés qui sont arrachés par le radical amidyle pour fournir **II-39**. L'usage d'un meilleur donneur d'hydrogène comme solvant a donc été préconisé et notre choix s'est tout d'abord porté vers l'octane, qui a une température d'ébullition proche de celle du chlorobenzène, et qui possède de nombreux hydrogènes aliphatiques susceptibles d'être abstraits par le radical azoté.

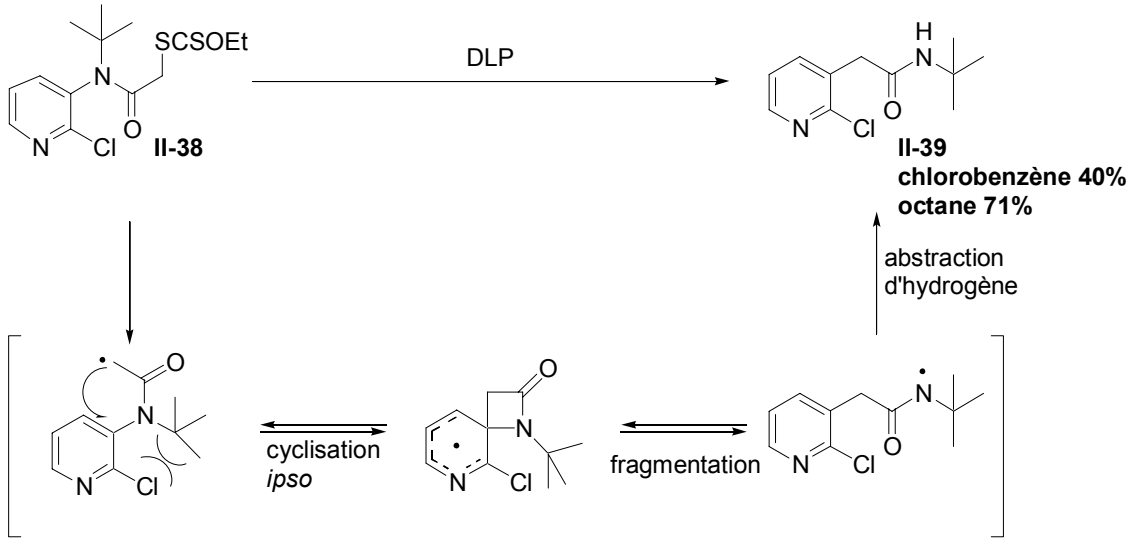


Schéma VII-2 *Mécanisme envisagé pour le réarrangement*

Le composé **II-38** a donc été mis en réaction dans les conditions usuelles de cyclisation radicalaire sur un aromatique (à savoir, une concentration de 0.1mol.L^{-1} et

[143] La chimie des radicaux azotés a fait l'objet de plusieurs revues : (a) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543. (b) Zard, S. Z. *Synlett* **1996**, 1148. (c) Esker, J. L.; Newcomb, M. *Adv.Heterocycl. Chem.* **1993**, *58*, 1. (d) Stella, L. Dans *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Vol. 2, p 407.

l'addition de 0.2 à 0.25 équivalents de DLP toutes les 20 minutes à la température d'ébullition de l'octane). Il a alors été observé que la consommation du produit de départ était complète après l'addition d'une quantité totale de 0.6 équivalents de DLP (contre 1.1 équivalents dans le chlorobenzène). Le produit de réarrangement est ainsi obtenu avec un bon rendement de 71%.

Le choix de l'octane comme solvant s'est donc révélé très judicieux puisqu'il est assez bon donneur d'hydrogène pour réagir avec le radical amidyle formé mais pas suffisamment pour réduire le radical initial issu du xanthate de départ (ce qui aurait engendré l'acétanilide correspondant). Ceci permet donc d'octroyer à ce dernier assez de temps pour réaliser une cyclisation de type *ipso*. On peut également remarquer que la réaction nécessite moins d'amorceur puisque celui-ci ne sert plus (ou moins) de donneur d'hydrogène.

Encouragés par cette nette amélioration des conditions opératoires, d'autres études ont été menées afin de connaître les limitations du système et d'examiner la validité du mécanisme proposé. Nous avons d'abord voulu savoir quels substituants portés par l'atome d'azote étaient compatibles avec cette réaction, puis quels systèmes aromatiques pouvaient subir le réarrangement.

1. Effet du substituant porté par l'atome d'azote

La nature du substituant porté par l'azote semblant avoir une importance prépondérante dans ce réarrangement, il a paru intéressant de chercher à définir quel était l'encombrement stérique nécessaire au bon déroulement de cette réaction. Pour cela, plusieurs précurseurs ont été synthétisés et testés dans les conditions radicalaires.

a. Synthèse des xanthates

Afin de pouvoir comparer les résultats obtenus, nous nous sommes attelés à préparer des systèmes ne différant que par le substituant porté par l'azote. On reprendra dans cette section les résultats présentés dans le chapitre II concernant les composés **II-35** et **II-38** portant respectivement un groupement méthyle et *tert*-butyle. Les nouveaux précurseurs radicalaires ont été préparés selon les réactions indiquées dans le schéma VII-3, à partir du même produit de départ, la 3-amino-2-chloropyridine. La cyclisation sur le noyau aromatique nécessitant généralement une conformation adéquate *s-cis* de l'amide (*cf* chapitre II), le composé non substitué ne sera pas traité dans cette partie.

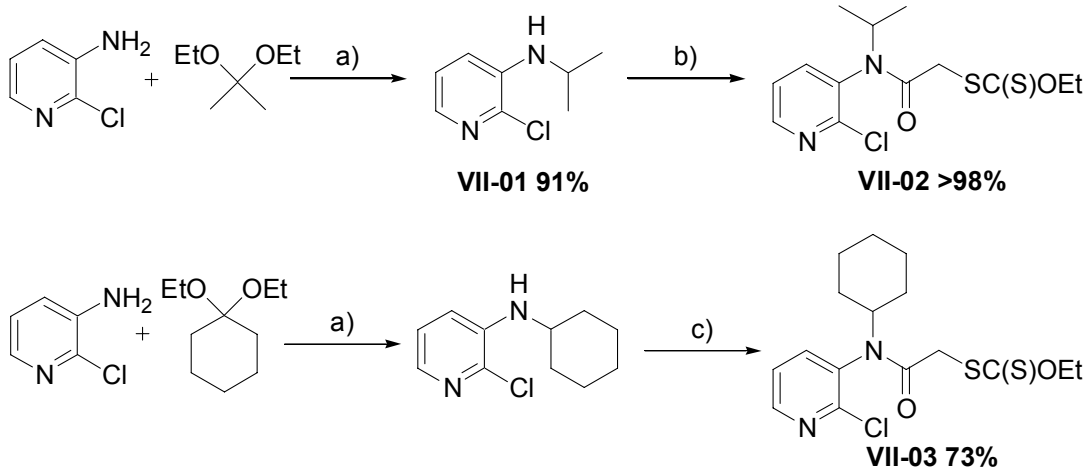


Schéma VII-3 a) (*i*) 120°C, 20 min. (*ii*) $NaBH_4$, MeOH, t.a. b) (*i*) $ClCOCH_2Cl$, Me_2NPh, DCM, reflux. (*ii*) KSC(S)OEt, acétone, t.a. c) (*i*) $ClCOCH_2Cl$, Me_2NPh, DCE, t.a. (*ii*) KSC(S)OEt, acétone, t.a.

L'aminopyridine est tout d'abord condensée avec des cétones protégées sous forme d'acétals de manière très efficace, en chauffant le mélange sans solvant à 120°C et en distillant l'éthanol formé[144]. L'imine résultante est réduite par le borohydrure de sodium pour former l'amine qui peut alors être engagée dans les réactions habituelles d'acylation et de substitution nucléophile pour former les xanthates **VII-02** et **VII-03** avec un bon rendement dans les deux cas.

b. Réactions radicalaires

- ***Résultats***

La mise en réaction des xanthates dans les conditions habituelles de cyclisation radicalaire permet, *a priori*, d'isoler plusieurs produits aromatiques (schéma VII-4).

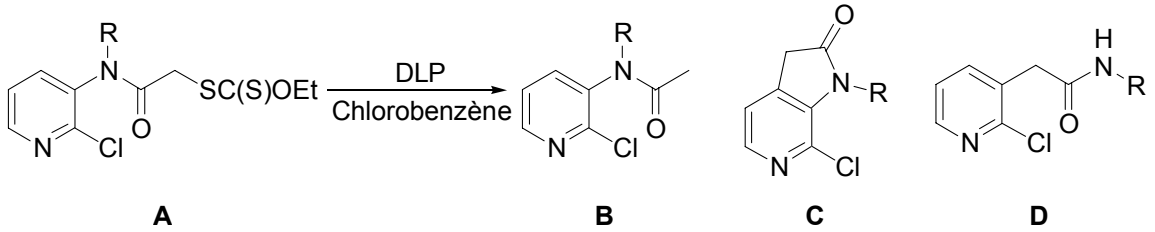


Schéma VII-4 *Produits issus de la réaction radicalaire*

Partant d'un composé de type **A**, le composé **B** peut être obtenu par réduction prématurée du radical de départ. Le composé **C** provient d'une cyclisation *ortho* sur le cycle aromatique tandis que le composé **D** est engendré après une substitution de type *ipso*

[144] Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Simion, C. *Synthesis* **1993**, 1227.

sur la pyridine suivie d'une fragmentation du côté de l'azote. Le tableau VII-1 rassemble les résultats obtenus à partir des différents précurseurs.

A	B	C	D
II-35, R = methyl	**II-37 9%**	**II-36 39%**	**-**
VII-02, R = isopropyl	**VII-04 9%**	**VII-05 18%**	**VII-06 31%**
VII-03, R = cyclohexyl	**VII-07 10%**	**-**	**VII-08 42%**
II-38, R = *tert*-butyl	**-**	**-**	**II-39 40%**

Tableau VII-1 *Résultats obtenus pour les différents précurseurs*

Ces résultats ont été obtenus en utilisant le chlorobenzène comme solvant de la réaction. Forts de l'amélioration majeure obtenue dans l'octane pour le composé **II-38**, les autres précurseurs radicalaires furent également engagés dans les conditions de cyclisation dans ce solvant. Cependant, seul le produit de réduction **B** fut alors détecté dans les bruts de réaction par analyse RMN.

- ***Discussion***

Comme il a été observé précédemment, le composé portant un groupement méthyle –de faible encombrement stérique– sur l'azote permet d'obtenir l'azaoxindole **II-36** avec rendement de 39%. Le produit **II-37** de réduction est également isolé, ce qui laisse à penser que la cyclisation reste difficile. Aucun produit de réarrangement n'a pu être détecté, ce processus est donc défavorisé dans cette configuration. Avec un groupement isopropyle, il y a compétition entre les différents processus de cyclisation car on observe la présence de l'azaoxindole **VII-05** et de l'amide **VII-06**. Cependant, la cyclisation reste difficile puisque le produit de réduction **VII-04** est obtenu. On peut donc noter que ce groupement, plus encombrant qu'un simple méthyle, permet de comprimer le système afin de forcer la cyclisation du radical pour former le cycle à 4 chaînons. Le groupement cyclohexyle, quant à lui, est plus volumineux, et ne permet pas d'obtenir l'azaoxindole correspondant. Ce processus n'étant plus en compétition, l'amide **VII-08** est obtenu ainsi que l'acétamide **VII-07**. Dans le cas du *tert*-butyle, on peut rappeler qu'aucun produit de réduction n'a pu être détecté et seul le composé **II-39** est obtenu avec 40% de rendement dans le chlorobenzène. On se trouve donc dans le cas le plus favorable pour la cyclisation de type *ipso* mais le rendement reste faible du fait du caractère faiblement donneur d'hydrogène du solvant (*vide supra*).

Plusieurs enseignements peuvent être tirés de ces expériences préliminaires. D'une part, le mode de cyclisation sur l'aromatique peut être modulé suivant l'encombrement stérique du groupement porté par l'atome d'azote. D'autre part, la réduction prématurée du radical est bien fonction de la compression exercée par le substituant sur le radical initial vers l'aromatique puisque lorsqu'elle n'est pas suffisante, il y a réduction alors que dans le cas du *tert*-butyle, elle n'est pas observée. Enfin, il est intéressant de noter que lorsque la réaction d'abstraction d'hydrogène est fortement favorisée (en utilisant l'octane comme solvant), seul le composé ayant un groupe *tert*-butyle subit alors un réarrangement, les autres précurseurs radicalaires étant réduits. Ceci pourrait éventuellement servir à la discrimination d'un système comportant différents amides.

Après cette courte étude sur l'influence des substituants portés par l'atome d'azote, nous nous sommes demandés si d'autres aromatiques pouvaient subir le même type de réarrangement. Ceci fait donc l'objet du paragraphe suivant.

2. Effet du système aromatique

A ce stade de notre étude, nous avons pu montrer que le système le plus efficace pour permettre le réarrangement possède un groupement *tert*-butyle sur l'atome d'azote. Aussi, il nous est paru nécessaire de trouver une voie d'accès plus rapide et efficace à d'autres précurseurs portant le même groupement, à partir d'amines aromatiques commerciales.

a. Préparation des *N-tert*-butyle-amines aromatiques et des précurseurs radicalaires

- ***Développement d'une méthode efficace pour la N-tert-butylation d'amines aromatiques***

Les dérivés de type *N-tert*-butylaminopyridines préparés jusqu'alors reprenaient les exemples de la littérature dont la voie d'accès est particulièrement longue et peu généralisable. Une autre voie d'accès qui utilise l'isobutylène comme source de cation *tert*-butyle est décrite dans la littérature.[145] Bien que donnant de bons rendements sur des systèmes variés, cette méthode ne nous a pas semblé aller en adéquation (durée des réactions pouvant aller jusqu'à plusieurs jours, utilisation de gaz liquéfié, réaction dans un tube scellé) avec notre étude qui se voulait la moins contraignante possible. L'utilisation du

[145] Gage, J. R.; Wagner, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2613.

trichloroacetimidate de *tert*-butyle comme agent d'alkylation d'une aniline a été reportée dans la littérature.[146] Ce résultat nous a paru prometteur et encourageant, malgré l'absence de mode opératoire. A notre connaissance, c'est là le seul exemple d'alkylation d'une amine par ce type de réactif, qui sert plutôt à alkyler les alcools en éthers et les acides carboxyliques en esters.[147] Un premier essai a donc été réalisé sur la 2-chloroaniline dans le cyclohexane, en présence de $BF_3.Et_2O$. A notre grande satisfaction, sitôt l'addition de l'acide de Lewis à la solution effectuée, on observe la précipitation de l'amide **VII-10** et la conversion de l'aniline de départ en produit *N*-alkylé est très efficace (schéma VII-5).

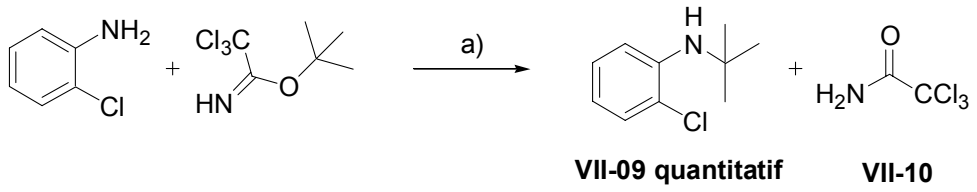


Schéma VII-5 a) $BF_3.OEt_2$ (cat.), cyclohexane, t.a.

Cette réaction semble se dérouler grâce à l'activation de l'acétimidate par l'acide de Lewis pour permettre l'attaque du nucléophile (Schéma VII-6). Cette méthode a l'avantage d'être compatible avec des composés sensibles aux conditions acides et très peu contraignante pour un travail de laboratoire. L'acétimidate est généralement utilisé en excès par rapport au nucléophile (2.5 équivalents en moyenne). Ceci reflète sûrement une vitesse de réaction plus faible du réactif avec des amines encombrées par rapport à sa décomposition en isobutylène par l'acide de Lewis.

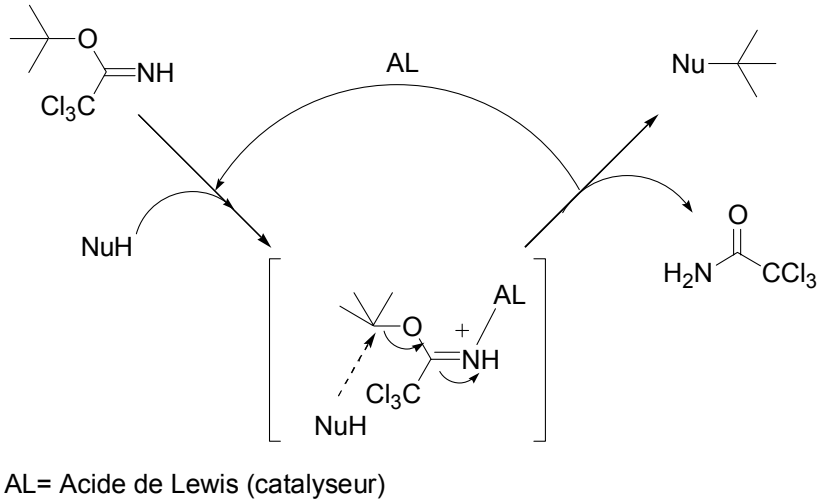


Schéma VII-6. *Activation du trichloroacétimidate pour l'attaque du nucléophile*

[146] Anderson, J. C.; Cran, J. W.; King, N. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3849.
[147] Armstrong, A.; Brackenridge, I.; Jackson, R. F. W; Kirk, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2483.

Cette réaction a par la suite été réalisée sur différentes amines aromatiques avec de bons rendements, toujours supérieurs à ceux de la littérature et dans des temps de réaction ne dépassant jamais 24 heures (schéma VII-7). Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau VII-2.

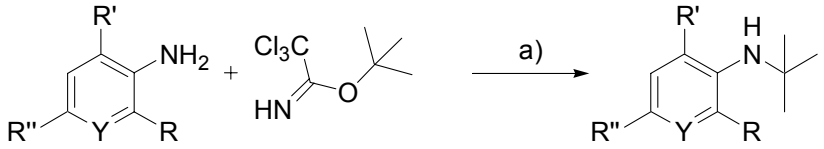


Schéma VII-7 a) $BF_3.OEt_2$ (cat.), cyclohexane (THF ajouté dans les cas de faible solubilité de l'amine aromatique de départ).

R	R'	R''	Y	Produit
Cl	H	H	C	**VII-09 quantitatif**
Cl	Cl	H	C	**VII-11 66%**
Cl	Cl	Cl	C	**VII-12 49%**
Me	H	H	C	**VII-13 86%**
CF_3	H	H	C	**VII-14 98%**
OMe	H	H	C	**VII-15 77%**
I	H	H	C	**VII-16 88%**
OTBDMS	H	H	C	**VII-17 60%**
Cl	H	Br	N	**VII-18 68%**

Tableau VII-2 *tert-butylation d'amines aromatiques*

Les réactions sont très propres et le produit de départ qui n'a pas réagi peut être récupéré en fin de réaction. Les rendements (non optimisés) sont en général bons voire très bons. La réaction est compatible avec des aromatiques pauvres ou riches en électrons, mais les amines très encombrées réagissent plus lentement. L'ajout d'acétimidate pourrait pallier ces plus faibles résultats.

Ces amines aromatiques préparées, les xanthates furent alors synthétisés en vue des réactions radicalaires.

- ***Préparation des précurseurs radicalaires***

Comme nous l'avons vu précédemment, à partir des amines aromatiques, seules deux étapes sont nécessaires à la préparation des xanthates. Il s'agit d'une acylation par le chlorure de chloroacétyle puis de la substitution nucléophile de l'atome de chlore par le sel de xanthate (schéma VII-8). De manière générale, la substitution nucléophile avec le sel de *O*-éthyl xanthogénate de potassium est réalisée sur le brut réactionnel de la réaction

d'acylation. Cependant, dans le cas d'amines encombrées, cette seconde étape est lente et conduit à de nombreux produits de dégradation. Dans ces cas difficiles, l'utilisation du sel de *O-neo*pentyl xanthogénate de sodium est préconisé, comme cela a été découvert au laboratoire préalablement.[148] Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau VII-3.

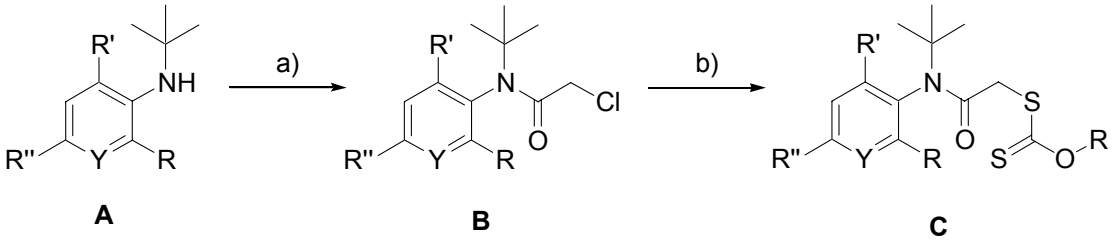


Schéma VII-8 a) $ClCOCH_2Cl$, Me_2NPh, DCM ou DCE, t.a. ou reflux. (*ii*) KSC(S)OEt ou NaSC(S)O*neo*Pn, acétone ou DMF, t.a. ou 60°C.

R	R'	R''	Y	A	B	C
Cl	H	H	C	**VII-09**	**n.i.**	**VII-19 81%**[a]
Cl	Cl	H	C	**VII-11**	**VII-20 94%**	**VII-21 87%**[b]
Cl	Cl	Cl	C	**VII-12**	**VII-22 80%**	**VII-23 46%**[b]
Me	H	H	C	**VII-13**	**n.i.**	**VII-24 94%**[a]
CF_3	H	H	C	**VII-14**	**n.i.**	**VII-25 53%**[a]
CF_3	H	H	C	**VII-14**	**VII-26 quantitatif**	**VII-27 95%**[b]
OMe	H	H	C	**VII-15**	**n.i.**	**VII-28 98%**[a]
I	H	H	C	**VII-16**	**n.i.**	**VII-29 95%**[a]
OTBDMS	H	H	C	**VII-17**	**n.i.**	**VII-30 57%**[a]
Cl	H	Br	N	**VII-18**	**n.i.**	**VII-31 54%**[a]

Tableau VII-3 n.i. = non isolé. a) R = Et, b) R = *neo*Pn

Les rendements sont bons à excellents et on peut noter une nette amélioration de la réaction lors de l'utilisation du sel de *O-neo*pentyl xanthogénate de sodium dans les cas difficiles. A titre d'exemple, le composé **VII-14** mis en réaction selon la méthode générale (i.e. sans isoler le produit d'acylation puis traité par le sel de *O*-éthyl xanthogénate de potassium), fournit le xanthate correspondant avec seulement 53% de rendement sur les deux étapes alors que le xanthate de *neo*pentyle est isolé avec 95% de rendement.

[148] A titre d'exemple, voir : Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 9190.

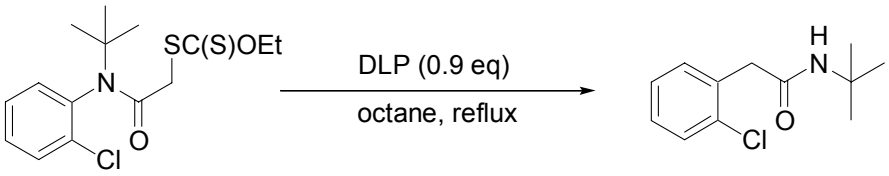
Ces xanthates, une fois synthétisés, ont été placés dans les conditions radicalaires mises au point durant notre étude préliminaire (*vide supra*) pour le réarrangement de Smiles radicalaire.

b. Cyclisation radicalaire des xanthates préparés

Cette section présente les différents résultats obtenus lors des réactions radicalaires. Afin de faciliter la lecture du manuscrit, il a été choisi de présenter ces résultats et de les discuter dans le même temps.

- ***Cyclisation de type Smiles « attendue »***

Le composé **VII-19** est l'analogue benzénique du premier système pour lequel le réarrangement de type Smiles radicalaire (composé **II-38)** a été observé. Lors de sa mise en réaction dans les conditions radicalaires optimisées pour cette transformation, le produit de réarrangement **VII-32** a pu effectivement être obtenu avec un bon rendement de 73% (schéma VII-9).

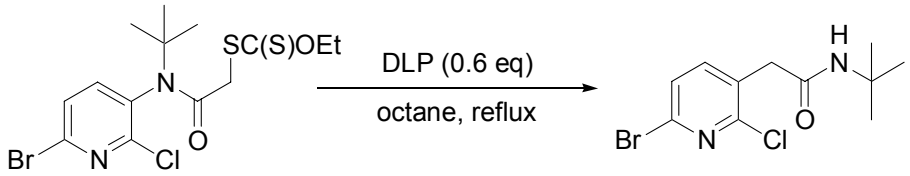


VII-19 **VII-32 73%**

Schéma VII-9

Ainsi, ce résultat quasi identique à celui du dérivé pyridinique permet d'avancer que la cyclisation *ipso* ainsi que la fragmentation du cycle à 4 chaînons intermédiaire sont des processus très rapides et que le réarrangement de type Smiles pour notre système n'est pas fonction de la richesse électronique de l'aromatique comme on aurait pu l'imaginer. Ceci diffère donc considérablement des observations qui ont été faites précédemment sur les réarrangements de Smiles radicalaires.[149] Cette observation a par ailleurs été confortée par la mise en réaction du composé **VII-31** qui possède un atome de brome sur le noyau pyridinique, le rendant d'autant plus déficient en électrons. Dans ce cas, le produit de réarrangement est à nouveau obtenu, avec un rendement tout à fait similaire de 71% (schéma VII-10).

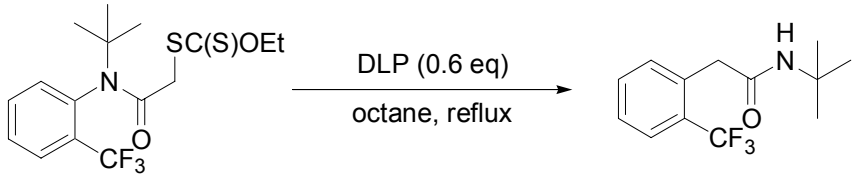
[149] Pour un exemple récent, voir : Tada, M.; Shijima, H.; Nakamura, M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2499.



VII-31 **VII-33 71%**

Schéma VII-10

Ces résultats laissent donc penser que l'attaque du radical sur le noyau aromatique ne souffre pas de son caractère plutôt riche ou pauvre en électrons, cette attaque est vraiment favorisée et très rapide. Forts de cette constatation, nous avons voulu savoir si la présence d'un atome de chlore en position ortho était indispensable. Dans un premier temps, nous l'avons substitué par un groupement trifluorométhyle.



VII-25 **VII-34 46%**

Schéma VII-11

La mise en réaction du xanthate **VII-25** dans les conditions radicalaires de cyclisation a permis d'obtenir l'amide **VII-34** avec un rendement moyen de 46% (schéma VII-11). L'utilisation du xanthate de *neo*pentyle correspondant (composé **VII-27**) donne le même résultat. A la différence de la réaction réalisée avec l'analogue chloré, il est utile de noter que la réaction est plutôt difficile et que son suivi par CCM révèle de nombreux autres produits probablement issus de réactions radicalaires parasites. Le groupement trifluorométhyle est donc moins efficace pour cette transformation que le chlore mais permet tout de même d'obtenir le produit de réarrangement avec un rendement correct. La section suivante, par contre, concerne les précurseurs radicalaires pour lesquels des résultats inattendus ont été obtenus.

- ***Réactivités inattendues***

⇒ *Dérivé ayant un groupement méthyle en position ortho*

Le dérivé de type toluidine **VII-24** obtenu, la réaction de cyclisation radicalaire a été testée dans l'octane. De ce premier essai, les produits **VII-35** et **VII-36** ont pu être isolés et identifiés (schéma VII-12). Le composé **VII-35** provient d'une réduction prématurée du radical de départ. Le composé **VII-36**, quant à lui, provient

vraisemblablement d'une cyclisation de type *ortho*, suivie d'une fragmentation du côté de l'atome d'azote, elle-même suivie d'une abstraction intramoléculaire d'hydrogène puis d'une dimérisation du radical benzylique engendré.

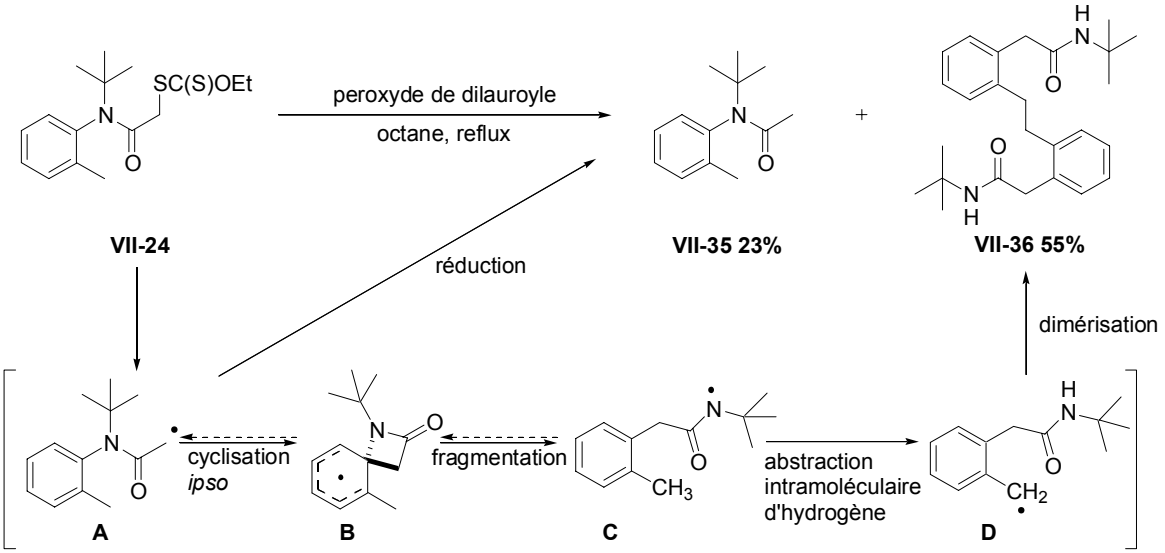


Schéma VII-12

L'obtention du composé **VII-35** avec un rendement de 23% indique qu'on se trouve dans un cas où l'étape de réduction prématurée du radical **A** est en compétition avec la cyclisation. La gêne stérique crée entre les groupements *tert*-butyle et le méthyle n'est pas suffisante pour contraindre le radical initial à la cyclisation sans empêcher sa réduction. Toutefois, l'étape de cyclisation reste majoritaire et le composé **VII-36** est obtenu avec 55% de rendement. Le fait que le produit de réarrangement non dimérisé ne soit pas obtenu avec ce système, indique combien l'étape d'abstraction intramoléculaire d'hydrogène est rapide car le radical benzylique formé est très stable. Les transferts 1,6 d'hydrogène intramoléculaires ne sont pas courants mais observés quelques fois lorsque la géométrie conformationnelle des atomes est favorable. Une fois le radical benzyle **C** formé, il dimérise et n'est pas réduit, bien qu'on soit dans un solvant 'donneur' d'hydrogène. Il est intéressant de noter que le produit de réarrangement 'normal' pourrait être obtenu par réduction des deux intermédiaires radicalaires **B** et **C**, mais qu'il n'est pas détecté. Cette dimérisation a déjà été observée au laboratoire lors de l'utilisation des xanthates et lorsqu'un radical stable est formé.[150]Cette réactivité montre combien le transfert de groupe des xanthates est profondément différent des autres tranferts de type Kharash. On peut repenser au caractère 'persistant' des radicaux (dans le sens où ils sont présents dans le

[150] Pour une discussion sur le mécanisme, voir : Tournier, L.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 455.

milieu sous une forme stable en tant qu'adduits sur le thiocarbonyle) avec une libération régulée des radicaux réactifs.

Un autre précurseur a permis d'obtenir des résultats surprenants impliquant aussi un transfert intramoléculaire d'hydrogène.

⇒ *Dérivé ayant un hydroxyméthyle en position ortho*

La mise en réaction radicalaire du dérivé de type anisidine **VII-28** a permis d'obtenir un mélange complexe de produits. Une séparation efficace des produits n'a pas pu être réalisée jusqu'à présent mais l'analyse du brut réactionnel, en partie purifié, à permis de conclure à la présence de trois produits majoritaires. Les composés **VII-37**, **VII-38** et **VII-39** sont obtenus dans un rapport approximatif de 1:1.6:1.2 lorsque la concentration de la réaction est de 0.1 mol.L^{-1} dans l'octane (schéma VII-13).

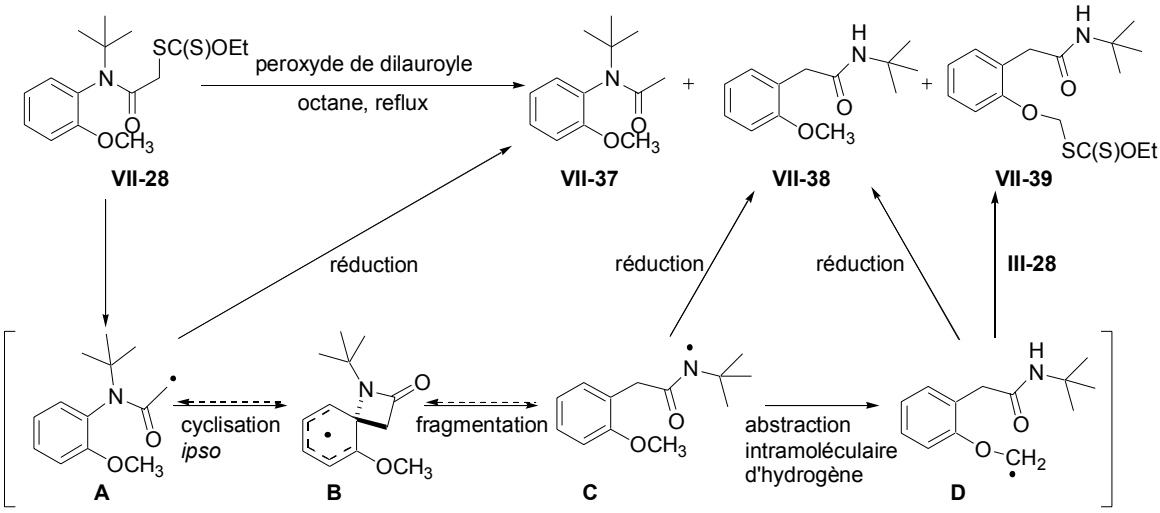


Schéma VII-13

Le composé **VII-39** est probablement engendré à partir du radical **D** qui provient d'un transfert intramoléculaire 1,7 d'hydrogène, encore beaucoup plus rare que celle du paragraphe précédent,[151] à partir de l'intermédiaire **C**. Le radical **D**, moins stable qu'un radical benzylique, réagit avec le xanthate de départ pour transférer le groupement dithiocarbonate et propager la chaîne. Le composé **VII-38** provient d'une abstraction d'hydrogène du solvant, soit par le radical amidyle **C** soit par le radical **D**. En outre, lorsqu'on répète la réaction à une concentration de 0.8 mol.L^{-1}, l'acétamide **VII-37** reste minoritaire mais le rapport entre les composés **VII-38** et **VII-39** est inversé, de sorte que

[151] (a) Carless, H. A. J.; Fekarurhobo, G. K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5943. (b) Aoyama, H.; Arata, Y.; Omote, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1381. (c) Meador, M. A.; Wagner, P. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 419. (d) Zhou, B.; Wagner, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6796. (e) Sauers, R. R.; Huang, S.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5709.

l'étape de transfert de xanthate est maintenant favorisée. Ainsi, plus la solution est diluée, plus les radicaux sont réduits. Par ailleurs, si l'on se place en conditions plus concentrées (1.76 mol.L^{-1}) dans le chlorobenzène, une plus grande proportion du composé ayant transféré le xanthate est obtenue tandis que l'acétamide **VII-37** n'est pas détecté. Le caractère faiblement donneur d'hydrogène du chlorobenzène est alors un avantage pour la formation du composé **VII-39**. Ce nouveau résultat obtenu, à savoir un transfert intramoléculaire d'hydrogène très défavorisé *via* un cycle à huit chaînons, témoigne à nouveau de la grande efficacité du processus de cyclisation *ipso* et de l'abstraction d'hydrogène des radicaux amidyles. Mais un autre résultat, encore plus inattendu, fut obtenu avec d'autres précurseurs.

⇒ *Dérivé ayant deux atomes de chlore en position ortho*

La préparation du précurseur radicalaire dérivé du composé **VII-11** s'étant révélée problématique avec le sel de *O*-éthyl xanthogénate de potassium, le dérivé ayant un groupement *neo*pentyle avait dû être synthétisé (*vide supra*). Ces difficultés témoignaient ainsi d'un encombrement stérique très important au niveau du centre radicalaire. Ceci laissait donc présager une cyclisation de type Smiles très efficace. Mais lors de la mise en réaction du composé **VII-21** dans les conditions radicalaires de cyclisation dans l'octane, deux produits ont pu être détectés (schéma VII-14). L'analyse RMN du brut de réaction indique que l'amide **VII-40** et le composé **VII-41** sont obtenus dans un rapport de 75:25. L'amide **VII-40** est isolé avec 55% de rendement alors que le dimère **VII-41** très apolaire est difficilement séparable des résidus du peroxyde de dilauroyle. Néanmoins, une petite quantité a pu être isolée et ses caractéristiques se sont révélées identiques à celles données dans la littérature.[152] Aucune trace du produit de réduction prématuré du radical issu du xanthate n'a pu être détecté, ce qui indique bien l'efficacité du processus de cyclisation de type *ipso* dans cet état de compression extrême exercé par les deux atomes de chlore.

[152] (a) McBay, H.; Tucker, O.; Groves, P. T. *J. Org. Chem.* **1959,** *24*, 536. (b) Suh, Y.; Lee, J.; Kim, S.; Rieke, R. D. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, *1-2*, 20. (c) Huang, H. H. *Aust. J. Chem.* **1976**, *29,* 2415.

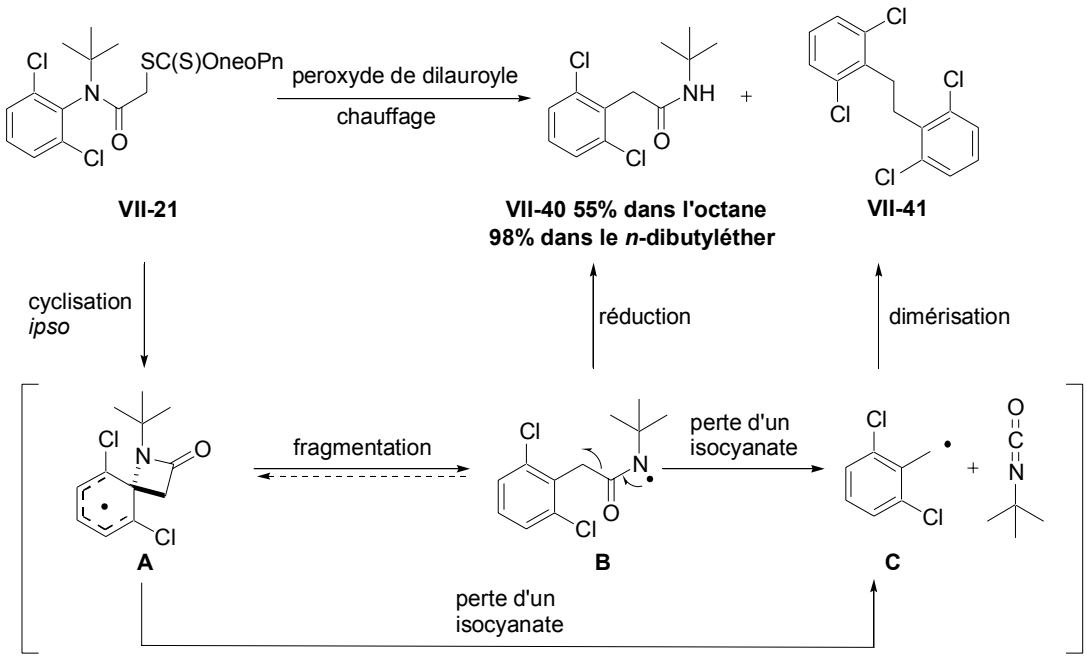


Schéma VII-14

La formation du composé **VII-41** provient logiquement de la dimérisation du radical benzylique **C**. Celui-ci, peut être engendré par fragmentation du radical **A** suivie de la perte de *tert*-butylisocyanate par le radical **B** ou par perte directe de l'isocyanate par le radical **A**. L'une et l'autre voie à cette température relativement modérée n'ont pas de précédent, à notre connaissance, dans la littérature. (*vide infra*)

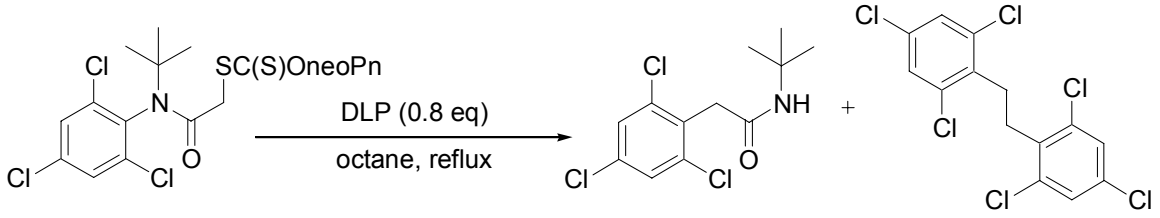
La formation du composé **VII-41** ne résultant pas d'une abstraction d'hydrogène du solvant, d'autres essais de réactions radicalaires ont été menés dans le chlorobenzène afin de favoriser sa formation. A une concentration de 0.1 mol.L^{-1}, le rapport entre les deux composés **VII-40** et **VII-41**, qui était de 75:25 dans l'octane, devient de 55:45 dans le chlorobenzène. D'autre part, il passe à 30:70 à une concentration de 0.47 mol.L^{-1}. Au reflux du benzène (température moins élevée que dans le chlorobenzène) et à une concentration de 0.07 mol.L^{-1}, ce rapport devient de 40:60. De ces différents résultats, on peut se rendre compte que le rapport entre les deux produits dans des solvants non 'donneurs' d'hydrogène est moins le fait de la température que de la concentration.

Afin d'obtenir le produit de réarrangement de manière majoritaire, l'utilisation d'un solvant encore meilleur 'donneur' d'hydrogène que l'octane a été envisagé. C'est donc avec une grande satisfaction que l'emploi de *n*-dibutyléther à une température de 130°C a permis d'isoler le composé **VII-40** avec un rendement de 98%. Ce solvant s'est donc révélé très efficace pour intercepter et réduire le radical **B** avant qu'il ne perde une molécule d'isocyanate. Cet effet considérable observé lors du changement de solvant tend

à montrer que la vitesse d'abstraction d'hydrogène par le radical **B** est nettement augmentée au détriment de sa fragmentation potentielle en radical **C** et isocyanate.

Cependant, ce n'est pas un solvant de choix pour les autres systèmes puisque dans les cas où l'encombrement stérique est moins important, la cyclisation de type *ipso* est moins efficace que la réduction prématurée du radical initial qui conduit aux acétanilides.

La réaction de cyclisation radicalaire a également été menée sur le composé dérivé de la 2,4,6-trichloroaniline et on obtient comme précédemment le produit de réarrangement **VII-42** isolé avec 49% de rendement et le dimère **VII-43** qui n'a pu être séparé des résidus de DLP (schéma VII-15). Cet exemple nécessiterait une autre expérience dans le *n*-dibutyléther comme précédemment, afin d'obtenir une meilleur rendement en produit réarrangé.



VII-22 **VII-42 49%** **VII-43**

Schéma VII-15

Il est intéressant de revenir sur la découverte du premier cas, de fragmentation d'un radical amidyle en isocyanate. Ce type de fragmentation est courant dans le cas des radicaux alcoxycarbonyles (avec la libération d'une molécule de dioxyde de carbone) mais dans le cas de radicaux centrés sur un atome d'azote, le seul cas de fragmentation connu a été rapporté dans les années 50 et concerne le radical issu du *N*-bromosuccinimide (schéma VII-16).[153] Cette intrigante fragmentation a depuis fait l'objet d'intensives recherches, notamment par le groupe de Skell.[154]

[153] Fragmentation découverte indépendamment par deux groupes: (a) Martin, J. C.; Bartlett, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2533. (b) Johnson, H. W.; Bublitz, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3150.
[154] Tlumak, R. L.; Day, J. C.; Slanga, J. P.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7257 et références citées.

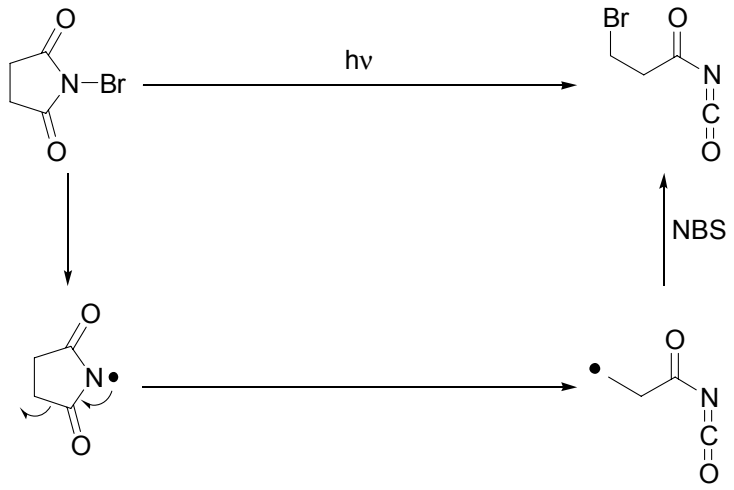


Schéma VII-16 *Fragmentation radicalaire du NBS*

Ainsi, le système radicalaire étudié a permis d'obtenir des résultats divers et variés. Les limites de transformations radicalaires connues ont pu être mises à l'épreuve et repoussées dans certains cas. Mais cette réaction semble limitée à certains substrats pour l'instant puisque les essais menés sur les composés **VII-29** et **VII-30** n'ont permis d'obtenir qu'un mélange complexe de produits non identifiés. On se retrouve là dans des cas où des réactions radicalaires ou ioniques parasites (comme la déprotection du phénol dans le cas du composé **VII-29**) viennent inhiber le processus radicalaire souhaité (schéma VII-17).

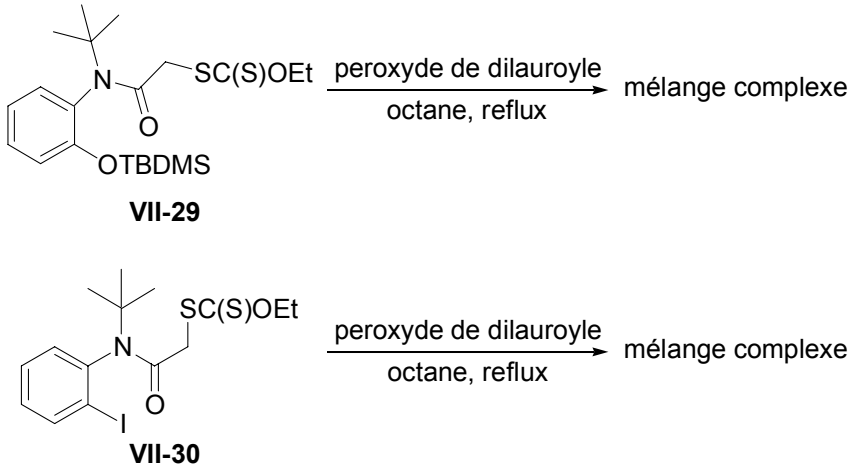


Schéma VII-17

Ainsi, parmi les précurseurs radicalaires préparés, tous n'ont pas permis de tirer de conclusions. Ces dérivés nécessiteraient donc une étude plus poussée, si c'est possible, afin d'en savoir davantage sur les effets des substituants pour ce réarrangement radicalaire.

Un dernier aspect concernant cette transformation a été étudié durant ce travail de thèse. Il a semblé intéressant de savoir si la cyclisation de type *ipso* était limitée aux radicaux primaires stabilisés. Ceci fait donc l'objet de la section qui suit.

3. Effet du radical issu du xanthate

En étudiant les réactions de type Smiles radicalaires rapportées dans la littérature, on se rend compte qu'aussi bien les centres primaires que secondaires peuvent attaquer les noyaux aromatiques pour effectuer le réarrangement. Aussi, il a paru intéressant d'étudier la transformation pour un radical secondaire stabilisé. Celui-ci a l'avantage d'être engendré à partir d'un précurseur aisément synthétisable.

a. Préparation du précurseur radicalaire

A partir de la *N-tert*-butyl-2-chloroaniline, la synthèse du dérivé **VII-44** est réalisée par traitement avec le bromure de 2-bromopropionyle (schéma VII-18). Deux composés ont pu être séparés et isolés à l'issue de cette réaction. Il s'agit de deux diastéréoisomères atropisomères du composé **VII-44**.

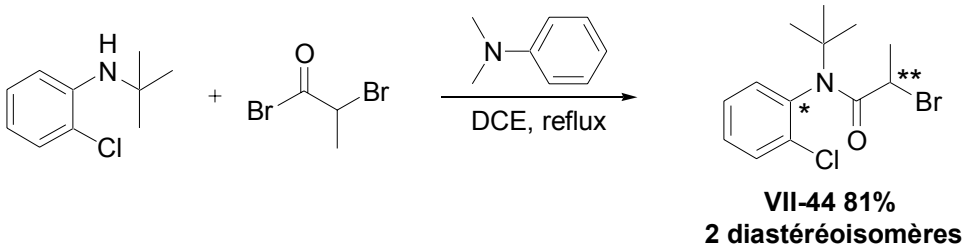


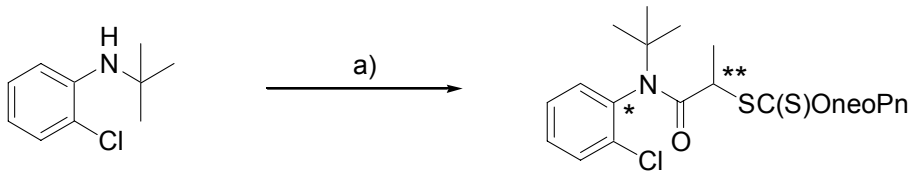
Schéma VII-18 (*) chiralité axiale, (**) centre asymétrique

En effet, tout comme les biaryls, les anilides substituées en *ortho* de manière non symétrique possèdent une chiralité axiale avec une barrière de rotation autour de la liaison C(Ar)-N haute en énergie si le système est trop encombré.[155] Les travaux du groupe de Curran[156] dans les années 1990 sur les *o-tert*-butylanilides substituées ont ouvert la voie à de nombreux chimistes pour le développement et l'utilisation de ces composés en synthèse

[155]Revue : Stewart, W. E.; Siddall, T. H., III *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 517.
[156] Curran, D.P.; Qi, H; Geib, S. J.; DeMello N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131.

asymétrique.[157] L'utilisation de ces auxiliaires chiraux a ainsi permis au groupe de Curran d'introduire de l'induction asymétrique en chimie radicalaire de manière très élégante.[158]

Pour s'assurer de la relation diastéréoisomérique des deux composés obtenus, l'un d'eux a été porté au reflux dans le 1, 2-dichloroéthane. Au bout d'une demi-heure, l'autre composé est apparu dans la solution. Ainsi, le rapport obtenu entre les deux diastéréoisomères a été volontairement omis car il dépend essentiellement du temps de réaction au reflux du solvant. Dans la suite, les deux composés n'ont pas été séparés mais le mélange a été utilisé tel quel pour la substitution par le sel de *O-neo*pentyle xanthogénate de sodium, utilisé en raison de l'encombrement stérique du système (schéma VII-19). Deux diastéréoisomères **VII-45** ont ainsi été obtenus avec un rendement de 73% sur les deux étapes et ils ont pu, comme leurs précurseurs, être séparés par chromatographie sur gel de silice. Ils ont alors été mis dans les conditions radicalaires de cyclisation.



VII-45 74%
2 diastéréoisomères

Schéma VII-19 (*) chiralité axiale, (**) centre asymétrique. a) (*i*) $BrCOCHBrCH_3$, Me_2NPh, DCE, reflux (*ii*) NaSC(S)O*neo*Pn, DMF, 80°C.

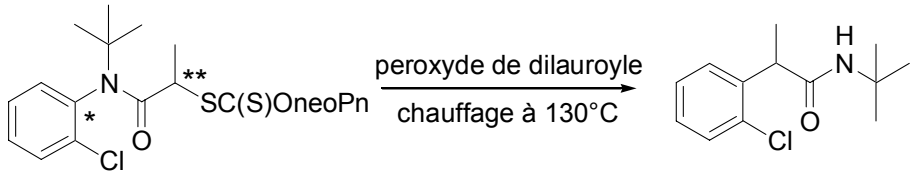
b. Résultat de la réaction radicalaire

Lors de la mise en réaction radicalaire sur petite échelle de l'un des diastéréoisomères **VII-45** au reflux de l'octane, le suivi par CCM indique la formation de l'autre diastéréoisomère concomitamment avec la formation du produit de réarrangement. Ainsi, le chauffage dans l'octane fait perdre une partie (si ce n'est tout) de l'information chirale contenue dans le produit de départ. Il a donc été décidé d'effectuer la transformation avec le mélange des diastéréoisomères. La réaction alors menée dans les conditions habituelles de cyclisation radicalaire dans l'octane a permis d'accéder au produit **VII-46** avec un rendement de 32% (Schéma VII-20).

---

[157] Pour des revues sur le sujet, voir: (a) Clayden, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 949. (b) Clayden, J. *Synlett* **1998**, 810. (c) Tetrahedron Symposium-in-print on Axially Chiral Amides; Clayden, J., Ed.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4325.

[158] (a) Curran, D. P.; Qi, H.; Geib, S. J.; DeMello, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131. (b) Curran, D. P.; Liu, W. D.; Chen, C. H.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11012. (c) Curran, D. P.; Chen, C. H.-T.; Geib, S. J.; Lapierre, A. J. B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4413. (d) Petit, M.; Geib, S. J.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7543.



VII-45
2 diastéréoisomères

VII-46
32% dans l'octane
45% dans le *n*-dibutyléther

Schéma VII-20

Le résultat obtenu est bon, compte tenu de la complexité de la réaction. L'encombrement du radical initial n'ayant pas beaucoup d'influence en général dans les réactions radicalaires, ce facteur pourrait jouer un rôle plus important dans notre cas, ce qui ralentirait la vitesse de cyclisation. Cette réaction vraisemblablement plus lente a tout de même lieu, ce qui confère à la chimie des xanthates un avantage considérable par rapport aux autres méthodes par transfert de groupe (dont les réactions de compétition sont moins limitées). N'ayant pas détecté la présence du produit de réduction lors de la réaction, il a été envisagé de mener la réaction dans le *n*-dibutyléther pour rendre l'étape d'abstraction d'hydrogène du solvant par le radical amidyle plus efficace. Dans ce solvant, la réaction semble ne pas produire beaucoup de sous-produits et le composé **VII-46** attendu est obtenu avec un rendement légèrement meilleur de 45%. Cet exemple nécessite toutefois d'être réexaminé puisque les sous produits de la réaction n'ont pas pu être identifiés, ce qui n'a pas permis d'optimiser la transformation. Mais ceci n'enlève rien à la puissance et à l'efficacité de la méthode dont nous avons étudié quelques limitations et aspects mécanistiques. Durant cette étude, un autre aspect cher à nos yeux a été l'isolation du cycle à 4 chaînons intermédiaire. Dans les expériences précédentes, aucun dérivé de type spirocyclohexadiène n'a été détecté. Aussi, une étude a été menée pour piéger le cycle à 4 chaînons.

B. Cyclisation *ipso* sans réaromatisation du système

Afin de piéger le composé spirocyclique comportant un cycle de type β–lactame, il a d'abord fallu concevoir le précurseur radicalaire adéquat.

1. Conception du système radicalaire

L'obtention d'un composé spirocyclohexadiényle nécessite le piégeage du radical **A** représenté sous différentes formes mésomères dans la figure VII-1.

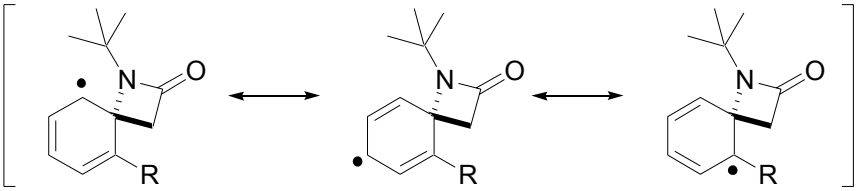


Figure VII-1 *Radical cyclohexadiényle A*

D'après les travaux réalisés au laboratoire par Mohammed Yousfi, le radical cyclohexadiényle, instable et connu pour être facilement oxydable,[159] est difficile à piéger avec des oléfines inactivées ou encore le TEMPO. Il a néanmoins pu être piégé par le diphényldiséléniure[160] et isolé dans quelques rares cas.[161]

L'étape de déaromatisation est défavorisée du point de vue énergétique. La stratégie élaborée afin d'éviter la réaromatisation consiste en la modification du système aromatique en vue de stabiliser le composé spirocyclique voulu. De manière générale, la stabilisation de molécules est souvent réalisée par l'introduction ou l'augmentation de la conjugaison des insaturations. Ainsi, afin de rendre le cycle diénique plus stable, la présence d'une fonction carbonyle conjuguée aux oléfines a été préconisée pour obtenir la spirocyclohexadiénone **VII-47** (schéma VII-21).

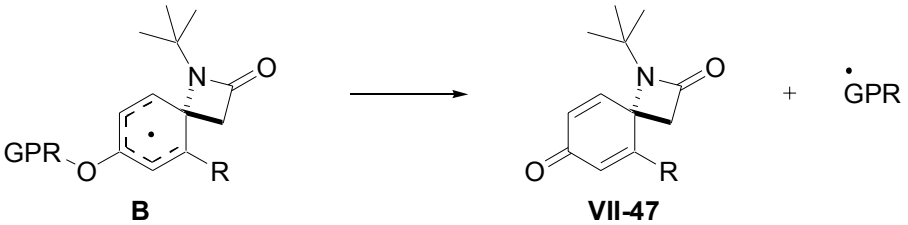


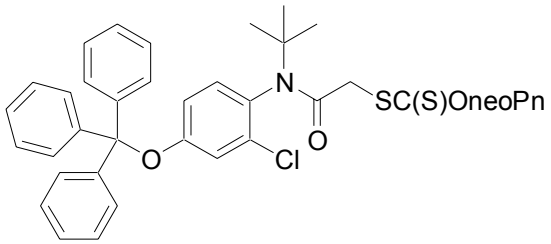
Schéma VII-21 *(GPR) groupe partant radicalaire*

La formation de spirocyclohexadiénones par cyclisation radicalaire a été décrite pour la première fois par l'équipe de Hey. Les radicaux étaient alors engendrés par photolyse de composés iodés ou par réduction de sels de diazoniums.[162]

---

[159] Cadogan, J. I. G.; Paton, R. M.; Thomson, C. *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 583.
[160] Boivin, J.; Yousfi, M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5985.
[161] Crich, D.; Hwang, J.-T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2765 et références citées.
[162] (a) Hey, D. H.; Jones, G. H.; Perkins, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1375. (b) Hey, D. H.; Jones, G. H.; Perkins, M. J. *J. Chem. Soc.*(C) **1971**, 116.

Le composé bicyclique **VII-47** pourrait provenir du radical **B**, par oxydation ou β-fragmentation si l'oxygène porte un bon groupe partant radicalaire.[163] La mise au point d'un système adéquat pour l'oxydation du radical au pied de l'oxygène étant à priori plus longue à réaliser, nous avons choisi de préparer un précurseur ayant un bon groupe partant radicalaire porté par l'oxygène phénolique. La force motrice des β-fragmentations repose souvent sur la formation d'une double liaison carbone-oxygène plus forte que la liaison rompue. Elle peut aussi s'exprimer par la différence d'énergie entre le radical carboné initial haut en énergie et un radical libéré plus stable. Pour s'assurer d'une différence d'énergie très grande entre les deux radicaux, notre choix du groupe partant radicalaire s'est porté vers le groupement trityle. Celui-ci est connu pour former un radical très stable, ce qui en fait un bon groupe partant radicalaire.[164] Cette propriété a permis en outre son utilisation dans des cyclisations *ipso* sur des aromatiques pour piéger les radicaux spirocyclohexadiényles.[165] D'autre part, les chances pour que les précurseurs soient cristallins étant grandes, ceci est appréciable au point de vue expérimental. D'après l'étude effectuée sur le réarrangement dans les paragraphes précédents, l'atome de chlore en *ortho* de l'amine est l'un des substituants idéal pour la cyclisation *ipso*. Le précurseur radicalaire choisi **VII-48** a donc été préparé (figure VII-2).



VII-48

Figure VII-2 *Précurseur radicalaire envisagé*

2. Préparation du précurseur radicalaire

A partir du chlorhydrate du 4-amino-3-chlorophénol commercial, le dérivé **VII-49** a pu être synthétisé en deux étapes avec un rendement de 86% (schéma VII-22). La première étape consiste en une protection du phénol en un dérivé de type éther silylé pour effectuer l'alkylation de l'amine par le trichloroacetimidate de *tert*-butyle.

---

[163] Dressen, T.; Jargstorff, C.; Lietzau, L.; Plath, C.; Stademann, A.; Wille, U. *Molecules*, **2004**, *9*, 480.
[164] Quelques exemples récents : (a) Clive, D. L. J.; Subedi, R. *Chem. Commun.* **2000**, 237. (b) Bella, A. F.; Slawin, A. M. Z.; Walton, J. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5926.
[165] A titre d'exemple, voir : (a) Leardini, R.; Nanni, D.; Pedulli, G. F.; Tundo, A.; Zanardi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 1591. (b) de Turiso F. G.-L.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 151.

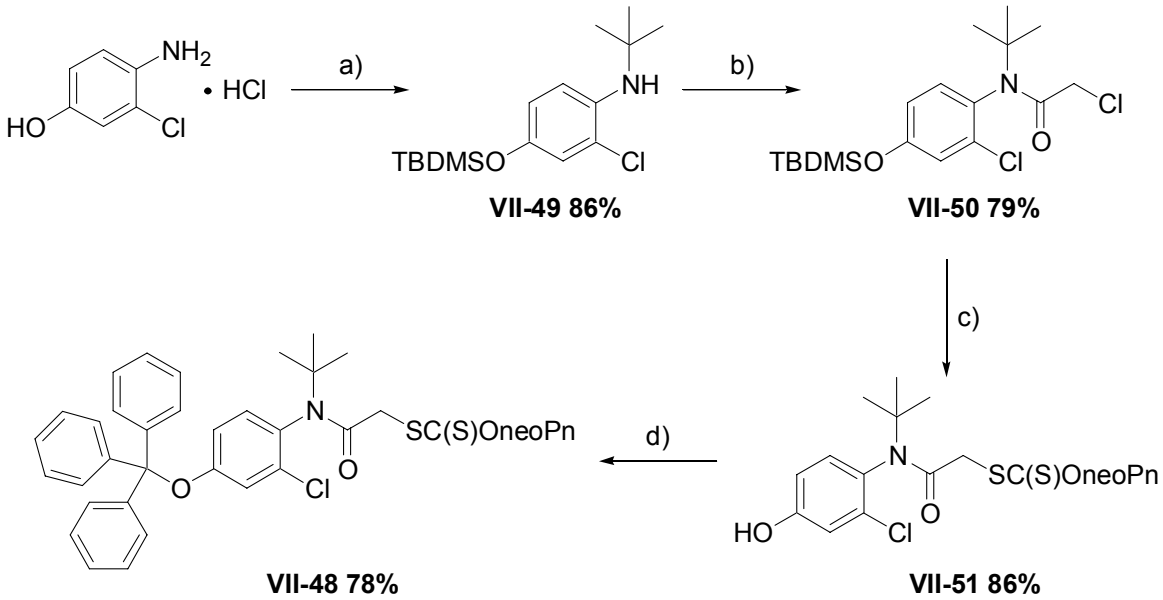


Schéma VII-22 a) (i) TBDMSCl, imidazole, DCM, t.a. (ii) *tert*-Butyl 2,2,2-trichloroacetimidate, $BF_3.OEt_2$, cyclohexane, t.a. b) $ClCOCH_2Cl$, Me_2NPh, DCM, t.a. c) NaSC(S)O*neo*Pn, DMF, 50°C. d) TrCl, NEt_3, DMAP, DCM, t.a.

L'acylation du composé **VII-49** par le chlorure de chloroacétyle a permis d'obtenir le dérivé **VII-50** avec un bon rendement et celui-ci a ensuite été traité par le sel de *O-neo*pentyle xanthogénate de sodium. Durant cette étape de substitution nucléophile, la protection silylée du phénol n'a pas résisté et une étape de la synthèse a ainsi été économisée puisque une simple alkylation ultérieure par le chlorure de trityle permet d'obtenir le précurseur radicalaire **VII-48** avec un bon rendement global de 46% sur cinq étapes. Ce xanthate formé, les essais de réactions radicalaires ont été réalisés.

3. Synthèse de la spirocyclohexadiénone

Le composé **VII-48** a été mis en solution à une concentration de 0.08 $mol.L^{-1}$ dans le 1,2-dichloroéthane et chauffé à reflux sous argon. L'amorceur radicalaire (peroxyde de dilauroyle) a été ajouté à la réaction à raison de 0.2 équivalents toutes les 90 minutes. L'avancement de la réaction étant suivi par CCM, le produit de départ a été totalement consommé après l'addition de 1.3 équivalents d'amorceur. Après analyse RMN du brut de réaction et chromatographie sur gel de silice, les deux produits majoritaires **VII-52** et **VII-53** ont pu être détectés (schéma VII-23).

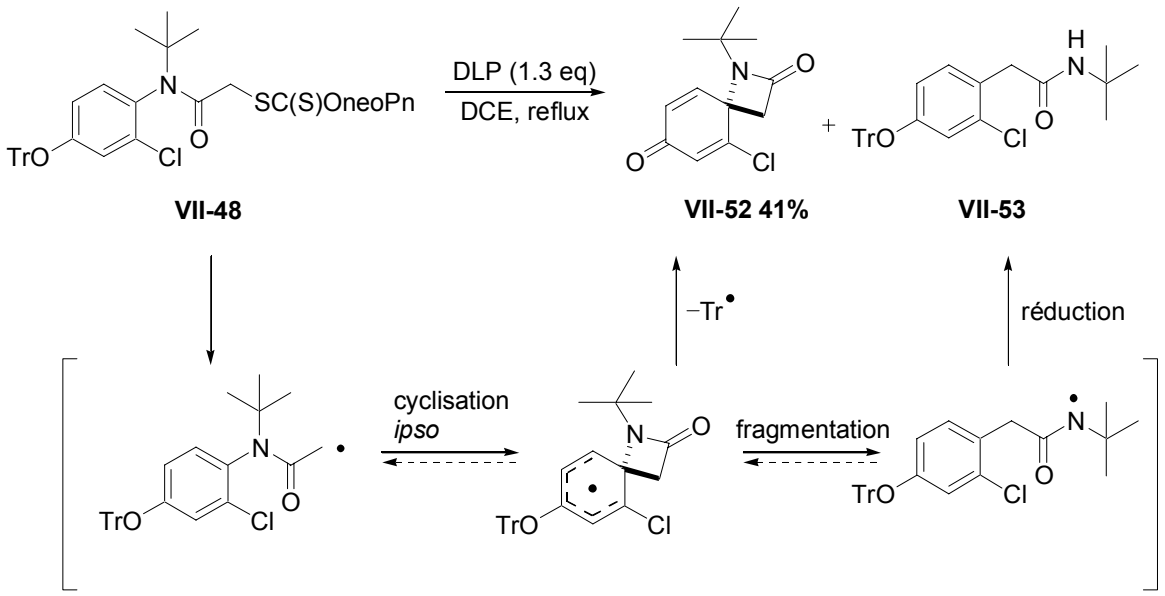


Schéma VII-23

C'est donc avec une très grande satisfaction que la spirocyclohexadiénone **VII-52** a été obtenue, confirmant ainsi sans ambiguïté le fait que notre réarrangement passe par une cyclisation radicalaire de type *ipso* sur l'aromatique, *via* un cycle à 4 chaînons, ce qui n'a pas de précédent dans la littérature, à notre connaissance.

Forts de ce résultat et de la validation de notre hypothèse, une tentative d'optimisation du rendement a été réalisée. En effet, bien que les deux produits aient pu être identifiés, la réaction est plutôt difficile et les produits en sortie de colonne pas très purs. Au vu de la structure du composé spirocyclique, le problème pourrait provenir d'une instabilité du système diénique, et donc d'une dégradation lors du chauffage prolongé de la réaction.

D'autre part, la disparition complète du produit de départ ayant nécessité une quantité stoechiométrique d'amorceur, on peut penser que le processus d'expulsion du radical trityle ne s'effectue pas selon un processus radicalaire en chaîne. Ce radical, stabilisé et encombré ne propage pas la chaîne. En outre, un sous produit de la réaction isolé est le triphénylcarbinol, ce qui laisse à penser que le radical trityle expulsé est oxydé dans le milieu au fur et à mesure de son expulsion.

La réduction du temps de réaction étant préconisée, il a été décidé de mener la réaction dans le même solvant (car augmenter la température de la réaction pourrait augmenter la dégradation du produit) mais en ajoutant davantage d'amorceur radicalaire. Ainsi, le précurseur **VII-48** a été mis en solution à une concentration de 0.1 mol.L^{-1} dans le 1,2-dichloroéthane et chauffé à reflux sous argon. L'amorceur radicalaire (peroxyde de

dilauroyle) a été ajouté à la réaction à raison de 0.6 équivalents toutes les 90 minutes puis 0.2 équivalents pour terminer la réaction (1.4 équivalents au total). Le produit spirocyclique **VII-52** a ainsi été isolé avec un rendement de 41% et la réaction est restée propre. Ceci permet donc de valider notre hypothèse selon laquelle le produit de cyclisation subit une dégradation s'il est exposé à un chauffage prolongé. Néanmoins, d'autres expériences pourraient être envisagées afin d'optimiser cette transformation (ajouter 1.2 équivalents de peroxyde de dilauroyle en une seule fois en début de réaction, travailler à plus basse température avec d'autres amorceurs radicalaires, comme le système Et_3B/O_2…).

La substitution *ipso* du cycle aromatique suivie du piégeage du composé spirocyclique donne accès à des composés d'une grande complexité, dont l'élaboration par d'autres méthodes reste difficile. La chimie radicalaire des xanthates permet la création très efficace d'un centre quaternaire très encombré ainsi que d'un β–lactame par cyclisation radicalaire sur un aromatique. Un seul autre exemple de substitution radicalaire aromatique permettant la formation d'un β–lactame a été décrit dans la littérature à notre connaissance.[166] Celui-ci est obtenu par cyclisation d'un chloroacétamide sur un noyau anthracène, en présence d'acétate de manganèse.

Conclusions et perspectives

Ce nouveau réarrangement radicalaire *via* un cycle à 4 chaînons qui s'appuie sur une facilité d'accès aux précurseurs (dérivés d'amines aromatiques) et une douceur des conditions opérationnelles radicalaires sans étain, n'a pas de précédent dans la littérature. Des systèmes aromatiques variés peuvent être utilisés pour le réarrangement et la conformation très particulière du système permet d'observer des processus radicalaires réputés peu favorables voire inaccessibles.

Un intérêt synthétique de cette réaction peut également être souligné puisqu'elle permet d'obtenir des dérivés d'acides acétiques aromatiques même très encombrés, qui peuvent être difficilement accessibles par d'autres voies classiques.

En outre, elle permet d'accéder à des structures très originales (spirocyclohexadiénone) et des réactions radicalaires en cascade pourraient être envisagées pour la formation de systèmes polycycliques complexes (schéma VII-24).

---

[166] Bremner, J. B.; Jaturonrusmee, W. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1461.

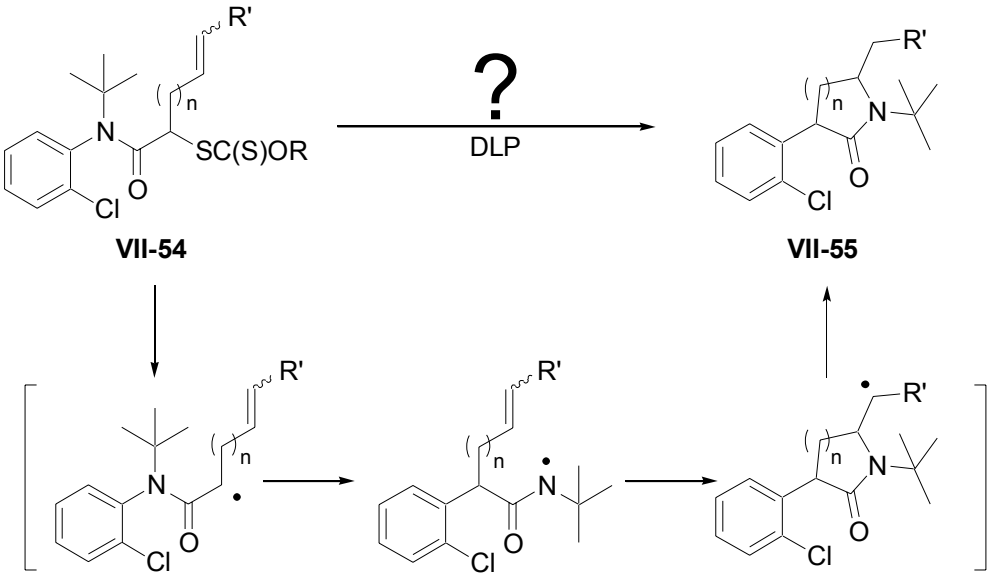


Schéma VII-24

Par exemple, un précurseur radicalaire de type **VII-54** pourrait être engagé dans des conditions radicalaires pour obtenir, après réarrangement et fragmentation du côté de l'azote, un radical amidyle qui pourrait à son tour s'additionner sur une oléfine interne pour former des hétérocycles azotés de type **VII-55**.

De surcroît, la modification des conditions expérimentales pourrait permettre d'effectuer ces transformations de manière énantiosélective en tirant partie de l'atropisomérie des anilides. On pourrait ainsi envisager de séparer les énantiomères atropisomères avant la réaction radicalaire et la réaliser à basse température afin d'éviter la racémisation des énantiomères. Une étude préalable de détermination de la température de racémisation, du temps de demi-vie et de la barrière d'énergie de la rotation des atropisomères pourrait également être menée afin de savoir à quelle température la réaction radicalaire peut être effectuée sans risque de racémisation.

D'autre part, l'utilisation d'un groupement chiral énantiopur du côté de l'oxygène sur la fonction xanthate permettrait peut-être de contrôler le centre asymétrique portant la fonction dithiocarbonate, dans des conditions radicalaires. Une addition intermoléculaire énantiosélective sur une oléfine pourrait alors être réalisée après avoir séparé les diastéréoisomères.

On peut également noter que ce réarrangement a permis d'obtenir un dérivé de type acide arylpropionique, composés de structure très intéressantes puisque connus pour avoir des activités anti-inflammatoires (*cf* Ibuprofen). Une nouvelle voie d'accès à ces molécules pourrait donc être envisagée, en plus des méthodes classiques.

Conclusion générale

Conclusion générale

Les travaux menés au laboratoire depuis plusieurs années ont permis d'élaborer une nouvelle méthode de construction de chaînes carbonées. Son principe repose sur des additions radicalaires entre un xanthate et une insaturation. La maîtrise de telles réactions a permis l'émergence de nouvelles stratégies de synthèse.

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont permis de développer avec succès une série de réactions applicables en synthèse organique. Ces réactions ont pour point commun l'utilisation des xanthates comme source de radicaux carbonés.

Au cours de cette thèse, nous avons tout d'abord étudié un nouvel accès radicalaire à des azapyridines bicycliques variées. Bien que confrontés à des difficultés notamment concernant la nature des substituants portés par l'atome d'azote exocyclique, les synthèses basées sur une étape clé de cyclisation radicalaire sur le noyau pyridinique, ont permis d'accéder avec succès à plusieurs membres de la famille des azaoxindoles, des azaindolines, des azaindoles, des tétrahydronaphtyridines, des dihydronaphtyridinones et enfin des tétrahydropyridoazépinones (schéma 2).

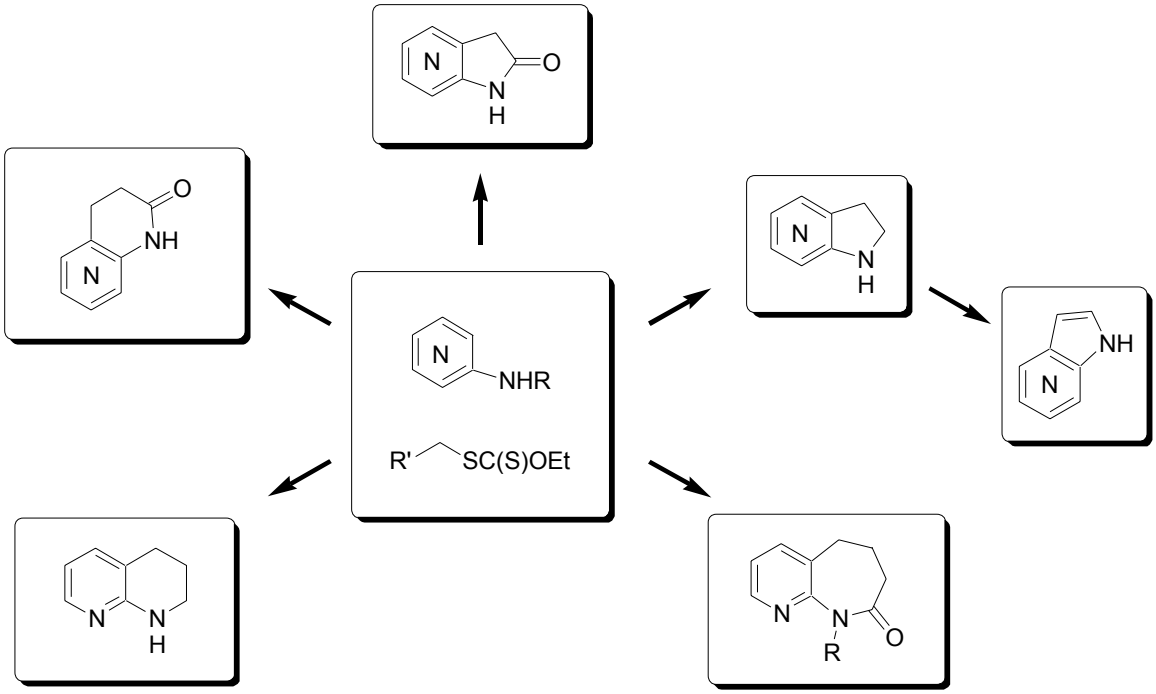


Schéma 2 *Un nouvel accès à des azapyridines bicycliques*

Par la suite, nous avons étudié quelques applications synthétiques du transfert radicalaire de groupement xanthate basées sur l'emploi d'un dithiocarbonate particulier, dérivé de l'α-chloroacétone. Nous avons pu accéder de manière très flexible à des molécules complexes. Une approche à la synthèse totale d'un produit naturel, la perhydrohistrionicotoxine a également été entreprise. Selon la rétrosynthèse envisagée, les étapes clés d'additions intermoléculaires radicalaires ont pu être réalisées avec succès mais la dernière étape, une réaction de type Mannich, n'a pu être achevée jusqu'à présent. Ce travail constitue une étude préliminaire très prometteuse, et est actuellement poursuivie au laboratoire (schéma 3).

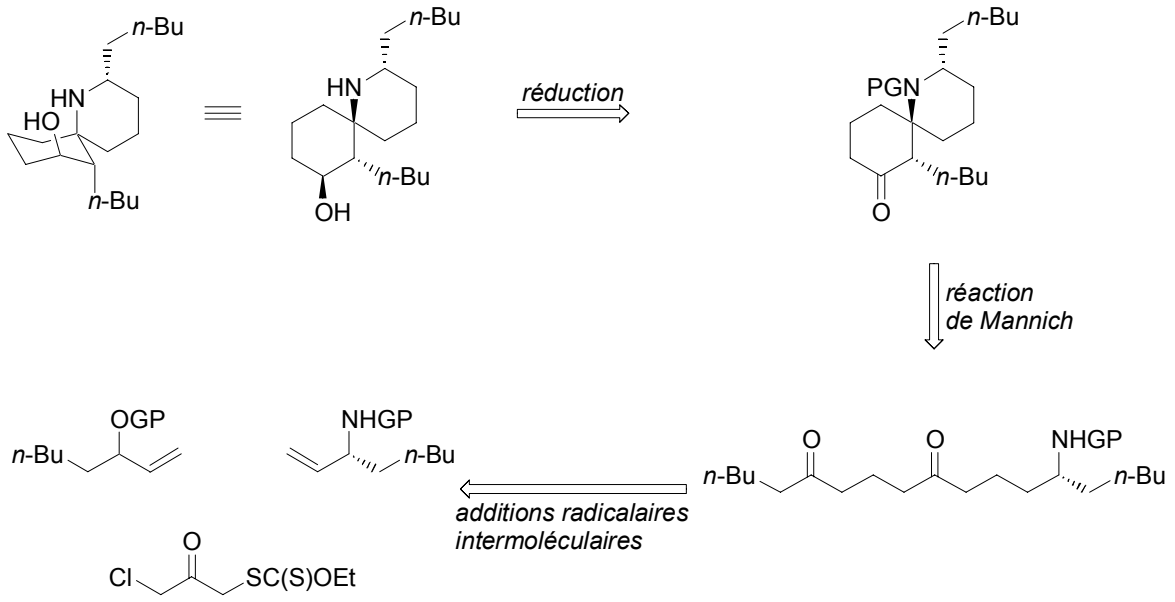


Schéma 3

Enfin, une étude préliminaire d'un nouveau réarrangement de type Smiles radicalaire découvert au cours de ce travail de thèse, faisant intervenir une cyclisation *via* un cycle à 4 chaînons a été présenté (schéma 4).

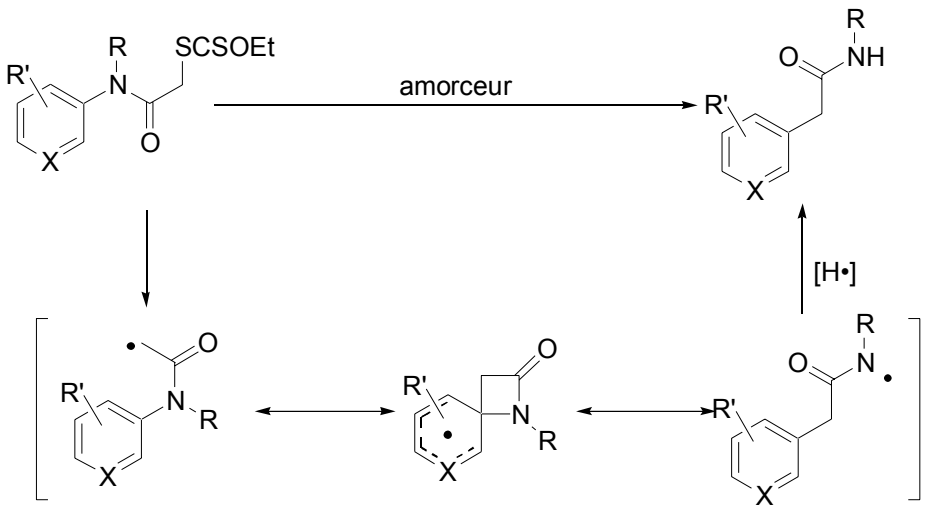


Schéma 4

Ces études nous ont surtout aidé à mieux comprendre la réactivité des espèces radicalaires. La plupart des réactions ont été pensées en terme de cinétique. Les xanthates permettent ainsi une étude novatrice de la réactivité des radicaux car ils leurs accordent une durée de vie prolongée en quelque sorte et autorisent l'étude de réactions beaucoup plus lentes.

C'est ainsi qu'une meilleure connaissance des cinétiques de réaction peut nous permettre de construire des systèmes complexes avec de grandes chances de succès. La chimie radicalaire par transfert de groupe est indispensable à la réussite de ces procédés et nous a ainsi permis de transformer des réactions secondaires en processus synthétiques efficaces.

Références

Références bibliographiques

1) (a) Zeise W.C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *35*, 173. (b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *31*, 1.
2) Chugaev, L. *Ber.* **1899**, *32*, 3332.
3) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.
4) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löbbering, A.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 646.
5) Pour remédier à ce problème, de nouveaux composés possédant un groupement thiocarbonyle ont été développés : (a) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743. (b) Barton, D. H. R.; Blundell, P.; Dorchak, J.; Jang, J. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8969.
6) La désoxygénation peut quand même être réalisée à condition de travailler à basse température, par exemple en amorçant la réaction par le système Et_3B/O_2 : Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, C.-L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733.
7) Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fischer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055.
8) Byers, J. *Atom Transfer Reaction* dans *Radicals in Organic Synthesis* (Eds Renaud, P.; Sibi, M. P.), Wiley-VCH, Weinheim **2001**, *Vol. 1*, p. 72.
9) (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1999**, *153-154*, 137. (c) Zard, S. Z. *Xanthates and Related Derivatives as Radical Precursors* dans *Radicals in Organic Synthesis* (Eds Renaud, P.; Sibi, M. P.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, *Vol. 1*, p. 90.
10) En cas de nécessité, d'autres sels peuvent aisément être préparés à partir des alcools correspondants, en suivant le mode opératoire donnant accès aux xanthates de Barton-McCombie.
11) Boivin, J.; Pothier, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3701.
12) Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 382.
13) Gagosz, F.; Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2707.
14) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 387.
15) Bouhadir, G.; Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 277.

16) Boivin, J.; Camara, J.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7909.

17) Denieul, M.-P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5495.

18) Denieul, M.-P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **1996**, 2511.

19) Lopez-Ruiz, H.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2001**, 2618.

20) (a) Ferjančić, Z.; Čeković, Z.; Saičič, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2979. (b) Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815.

21) Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2312.

22) Boiteau, L.; Boivin, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2087.

23) (a) Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719. (b) Delphine Dauge, *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique.

24) (a) Forbes, J. E.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2565. (b) Boiteau, L.; Boivin, J.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1128.

25) Gravestock, D.; Rivals, F.; Zard, S. Z. résultats non publiés.

26) (a) Udding, J. H.; Giesselink, J. P. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6671. (b) Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *4*, 325.

27) Ly, T. M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.

28) (a) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saičič, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38,* 1759. (b) Cordero-Vargas A.; Quiclet-Sire, B.; Zard S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *20*, 3717. (c) Cordero-Vargas A.; Perez-Martin, I.; Quiclet-Sire, B.; Zard S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *20*, 3018.

29) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 731.

30) La mise en évidence d'un radical spirohexadiényle a déjà été démontrée dans le cadre des cyclisations à l'aide de l'étain, voir : Studer, A.; Bossart, M. Dans *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Vol. 2, p 62. Et références citées.

31) Gheorghe, A.; Quiclet-Sire, B.; Vila, X.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1653.

32) Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jimenez-Montano, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, *18*, 2316.

33) (a) Ajayaghosh, A.; Francis, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6599. Et références citées. (b) Charmot, D.; Corpart, P.; Michelet, D. Zard, S. Z.; Biadatti, T.; WO 9858974.

34) Quiclet-Sire, B.; Wilczewska, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5673.

35) (a) Minisci, F. dans *Topics in Current Chemistry*, *Vol. 62*, Springer-Verlag : Berlin, **1976**, p.1. (b) Minisci, F.; Citterio, A.; Vismara, E.; Giordano, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4157. (c) Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. *Heterocycles* **1989**, *28*, 489. (d) Minisci, F.; Galli, R.; Cerere, M.; Malatesta, V.; Caronna, T. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5609.

36) (a) Dou, H. J. M.; Lynch, B. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 3815. (b) Vernin, G.; Dou, H. J. M.; Metzger, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2612.

37) Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. Morini, G.; Serravelle, M.; Giordano, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 730.

38) Pour une revue sur la réaction de Minisci, voir : (a) Curran, D. P. *Comp. Org. Synth.* **1991**, *4*, 715. (b) Comins, D. L.; Joseph, S. P. *Comp. Heterocycl. Chem. II* **1996**, *5*, 37; (c) Russell, G. A.; Rajaratnam, R.; Wang, L.; Bing, Z. S.; Byeong, H. K.; Yao, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10596.

39) Murphy J. A.; Sherburn, M. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4077.

40) (a) Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F.; Morini, G.; Serravalle, M.; Giordano, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4411. (b) Barton, D. H. R.; Garcia, B.; Togo, H.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1327. (c) Hasebe, M.; Kogawa, K.; Tsuchiya, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3887.

41) (a) Motherwell, W. B.; Pennell, A. M. K.; Ujjainwalla, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1067. (b) De Mata, M. L. E. N.; Motherwell, W. B.; Ujjainwalla, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 141. (c) De Mata, M. L. E. N.; Motherwell, W. B.; Ujjainwalla, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 137.

42) (a) Abramovitch, R. A. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 2273. (b) Abramovitch, R. A.; Saha, M. *J. Chem. Soc. B, Phys. Org.* **1966**, *8*, 733.

43) (a) Pour une brève revue sur les travaux réalisés, voir : Harrowven, D. C.; Sutton, B. J.; Coulton, S. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4047. (b) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Blumire, N. J.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4447; (c) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Blumire, N. J.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6681; (d) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5875.

44) Harrowven, D. C.; Sutton, B. J.; Coulton, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9061.

45) McLoughlin, P. T. F.; Clyne, M. A.; Aldabbagh, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8065.

46) Núñez, A.; Sánchez, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6217.

47) Crich, D.; Patel, M. *Heterocycles* **2004**, *64*, 499.

48) Revue sur les 7-azaindoles : Mérour, J.-Y.; Joseph, B. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 471.

49) (a) Cheung, M.; Hunter III, R. N.; Peel, M. R.; Lackey, K. E. *Heterocyles* **2001**, *55,* 1583 et références citées. (b) Ting, P. C.; Kaminski, J. J.; Sherlock, M. H.; Tom, W. C.; Lee, J. F.; Bryant, R. W.; Watnick, A. S.; McPhail, A. T. *J. Med. Chem.* **1990**, *33,* 2697. (c) Kumar, V.; Dority, J. A.; Bacon, E. R.; Singh, B.; Lesher, G. Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *25,* 6995. (d) Adams, C; Aldous, D.J., Amendola, S.; Bamborough, P.; Bright, C.; Crowe, S.; Eastwood, P.; Fenton, G.; Foster, M.; Harrison, T. K. P.; King, S.; Lai, J.; Lawrence, C.; Letallec, J. P.; McCarthy, C.; Moorcroft, N.; Page, K.; Rao, S.; Redford, J.; Sadiq, S.; Smith, K.; Souness, J. E.; Thurairatnam, S.; Vine, M.; Wyman, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3105. (e) Wood, E. R.; Kuyper, L.; Petrov, K. G.; Hunter III, R. N.; Harris, P. A.; Lackey, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 953.

50) Valentine, J. J.; Nakanishi, S.; Hageman, D. L.; Snider, R. M.; Spencer, R. W.; Vinick, F. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 333.

51) Marfat, A.; Carta, M. P. *Tetrahedron Lett.,* **1987**, *28,* 4027.

52) Préparation d'un dérivé de type 7-azaoxindole : voir référence 49e.

Préparation du 5-azaoxindole : Robinson, R. P.; Donahue, K. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4805.

53) Ficken, G. E.; Kendall, J. D. *J.Chem. Soc.* **1961**, 747.

54) Barker, M. W.; McHenry, W. E. *J. Org. Chem.* **1979**, 44*,* 1175.

55) Teleha, C. A.; Greenberg, R. A.; Chorvat, R. J. *J. Heterocyclic Chem*. **1998**, *35*, 145.

56) (a) Wolfe, J. F.; Sleevi, M. C.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980,** *102***,** 3646.(b) Goehring, R. R.; Sachdeva, Y. P.; Pisipati, J. S.; Sleevi, M. C.; Wolfe, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 435.

57) Beugelmans, R.; Chastanet, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7883.

58) Kägi, H. *Helv. Chim. Acta* **1941**, 141E.

59) Okuda, S.; Robison, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81,* 740.

60) (a) Finch, N.; Robison, M. M.; Valerio, M. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37*,* 51. (b) Daisley, R. W.; Hanbali, J. R. *Synth. Commun.* **1975,** *5*, 53. (c) Robinson, R. P.; Donahue, K. M.; Son, P. S.; Wagy, S. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 287.

61) (a) Clark, B. A. J.; El-Bakoush, M. M. S.; Parrick, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1531. (b) Daisley, R. W.; Hanbali, J. R. *Synth. Commun.* **1981,** *11*, 743. (c) Daisley, R. W.; Hanbali, J. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 999.

62) Turner, J. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48,* 3401.

63) Smith, K.; El-Hiti, G. A.; Pritchard, G. J., Hamilton, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* **1999**, 2299-2303.

64) Préparation d'un 5-azaoxindole et d'un 7-azaoxindole, mais les rendements ne sont pas indiqués : Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. *Heterocycles* **1994**, *37*, 701.

65) Faita, G.; Pozzi, G.; Righetti, P. P.; Tacconi, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, *124*, 437.

66) Hulinska, H.; Budesinsky, M.; Holubek, J.; Matousova, O.; Frycova, H.; Protiva, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, *54,* 1376.

67) D'Andrea, S. V.; Bonner, D.; Bronson, J. J.; Clark, J.; Denbleyker, K.; Fung-Tomc, J.; Hoeft, S. E.; Hudyma, T. W.; Matiskella, J. D.; Miller, R. F.; Misco, P. F.; Pucci, M.; Sterzycki, R.; Tsai, Y.; Ueda, Y.; Wichtowski, J. A.; Singh, J.; Kissick, T. P.; North, J. T.; Pullockaran, A.; Humora, M.; Boyhan, B.; Vu, T.; Fritz, A.; Heikes, J.; Fox, R.; Godfrey, J. D.; Perrone, R.; Kaplan, M.; Kronenthal, D.; Mueller, R. H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5687.

68) Narayan, S.; Seelhammer, T.; Gawley, R. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 757.

69) Cette dimérisation a néanmoins été observée précédemment : Hey, D. H.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc.* (C) **1967**, 1518.

70) Laurent Boiteau, *Thèse de doctorat*, **1994**, Ecole Polytechnique.

71) A titre d'exemple dans la formation d'oxindoles par voie radicalaire, voir : (a) Jones, K.; Thompson, M.; Wright, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 115. (b) Jones, K.; Wilkinson, J.; Ewin, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7673.

72) Zakrzewski, P.; Gowan, M.; Trimble, L. A.; Lau, C. K. *Synthesis* **1999**, 1893.

73) Van Henegouwen, W. G. B.; Fieseler, R. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8317.

74) Morris, J.; Wishka, D. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2642.

75) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E.; Adams, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9430.

76) Wijtmans, M.; Pratt, D. A.; Valgimigli, L.; DiLabio, G. A.; Pedulli, G. F.; Porter, N. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4370.

77) Möhrle, H.; Dwuletzki, H. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3600.

78) (a) Taylor, E. C.; Warner, J. C.; Pont, J. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 800. (b) Taylor, E. C.; Macor, J. E.; Pont, J. L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5145.

79) (a) Frissen, A. E.; Marcelis, A. T. M.; Van der Plas, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1589. (b) Frissen, A. E.; Marcelis, A. T. M.; Van der Plas, H. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 803.

80) (a) De Bie, D. A.; Ostrowicz, A.; Geurtsen, G.; Van der Plas, H. C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2977. (b) Marcelis, A. T. M.; Van Der Plas, H. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2693.

81) Wijtmans, M.; Pratt, D. A.; Brinkhorst, J.; Serwa, R.; Valgimigli, L.; Pedulli, G. F.; Porter, N. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9215.

82) Fayol, A.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 239.

83) Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1914**, *46*, 1216. (b) Leffler, M. T. *Org. React.* **1942**, *I*, 19.

84) Yakhontov, L. N.; Azimov, V. A.; Lapan, E. I. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *24*, 1909.

85) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8919.

86) Devillers, I.; Pevet, I.; Jacobelli, H.; Durand, C.; Fasquelle, W.; Puaud, J.; Gaudilliere, B.; Idrissi, M.; Moreau, F.; Wrigglesworth, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3303.

87) Davies, A. J.; Brands, K. M. J.; Cowden, C. J.; Dolling, U.-H.; Lieberman, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1721.

88) (a) Johnston, J. N.; Plotkin, M. A.; Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1009. (b) Srinivasan, J. M.; Burks, H. E.; Smith, C. R.; Viswanathan, R.; Johnston, J. N. *Synthesis* **2005**, *2*, 330.

89) Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4631.

90) Tournier, L.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 971.

91) Leroi, C.; Bertin, D.; Dufils, P.-E.; Gigmes, D.; Marque, S.; Tordo, P.; Couturier, J.-L.; Guerret, O.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *26*, 4943.

92) Leroi, C.; Fenet, B.; Couturier, J.-L.; Guerret, O.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *7*, 1079.

93) Marzi, E.; Bigi, A.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem*. **2001**, 1371.

94) (a) Burness, D. M. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 102. (b) Clerici, A.; Pastori, N.; Porta, O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 217.

95) Pour la synthèse de ce xanthate voir : Biadatti, T.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 19.

96) Kelly, T. A.; McNeil, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9003.

97) Préparée à partir de la 3-amino-6-chloropyridine selon une procédure décrite dans la littérature : Rewcastle, G. W.; Denney, W. A.; Winters, R. T.; Colbry, N. L.; Showalter, H. D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, *18*, 2221.

98) Hutchinson, J. H.; Halczenko, W.; Brashear, K. M.; Breslin, M. J.; Coleman, P. J.; Duong, L. T.; Fernandez-Metzler, C.; Gentile, M. A.; Fisher, J. E.; Hartman, G. D.;

Huff, J. R.; Kimmel, D. B.; Leu, C.-T.; Meissner, R. S.; Merkle, K.; Nagy, R.; Pennypacker, B.; Perkins, J. J.; Prueksaritanont, T.; Rodan, G. A.; Varga, S. L.; Wesolowski, G. A.; Zartman, A. E.; Rodan, S. B.; Duggan, M. E. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4790.

99) Keen, S. P.; Cowden, C. J.; Bishop, B. C.; Brands, K. M. J.; Davies, A. J.; Dolling, U. H.; Lieberman, D. R.; Stewart, G. W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1771.

100) (a) Hawes, E. M.; Wibberley, D. G. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 315. (b) Hawes, E. M.; Davis, H. L. *J. Heterocyclic Chem.* **1973**, *10,* 39.

101) Palucki, M.; Hughes, D. L.; Yasuda, N.; Yang, C. H.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6811.

102) Seefeld, M. A.; Miller, W. H.; Newlander, K. A.; Burgess, W. J.; DeWolf, W. E.; Elkins, P. A.; Head, M. S.; Jakas, D. R.; Janson, C. A.; Keller, P. M.; Manley, P. J.; Moore, T. D.; Payne, D. J.; Pearson, S.; Polizzi, B. J.; Qiu, X. Y.; Rittenhouse, S. F.; Uzinskas, I. N.; Wallis, N. G.; Huffmann, W. F. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1627.

103) (a) Frydman, B.; Despuy, M. E.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965,** *87,* 3530. (b) Frydman, B.; Los, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 450. (c) Frydman, B.; Buldain, G.; Repetto, J. C. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1824.

104) Coburn, C. A.; Rush, D. M.; Williams, P. D.; Homnick, C.; Lyle, E. A.; Lewis, S. D.; Lucas, B. J.; Di Muzio-Mower, J. M.; Juliano, M.; Krueger, J. A.; Vastag, K.; Chen, I. W.; Vacca, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1069.

105) Obtenue par réduction du nitrile correspondant : Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Pons, J.-F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7197.

106) *cf* chapitre III pour sa préparation.

107) *cf* chapitre II pour sa préparation.

108) Grégori Binot, *Thèse de Doctorat*, **2004**, Ecole Polytechnique.

109) *cf* chapitre VII.

110) Seitz, G.; Dietrich, S.; Görge, L; Richter, J. *Tetrahedron Lett.* **1986,** *27,* 2747.

111) Jössang-Yanagida, A.; Gansser, C. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15,* 249.

112) (a) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 731. Et références citées. (b) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *24*, 4345. (c) Pour une revue récente sur la construction radicalaire de cycles de taille moyenne, voir : Yet, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9349.

113) (a) Alejandro Cordero-Vargas, travail de *thèse de Doctorat*, juillet **2005**, Université de Paris-Sud, Orsay. (b) Cordero-Vargas, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, soumise.

114) Pave, G.; Usse-Versluys, S.; Viaud-Massuard, M.-C.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4253.

115) DiPietro, D.; Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5856.

116) Knapp, S.; Patel, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *23*, 6985.

117) Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2588.

118) Pour un exemple de déshalogénation d'azaindoles en présence d'ammoniaque, voir : Bourgeois, W.; Seela, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, *2*, 279.

119) Pour un exemple, voir : Kunieda, T.; Higuchi, T.; Abe, Y.; Hirobe, M. *Tetrahedron* **1983**, *20*, 3253.

120) Revue sur les α-halocétones : Erian, A. W.; Sherif, S. M.; Gaber, H. M. *Molecules* **2003**, *8*, 793.

121) Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 3118.

122) (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467. (b) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46.

123) Bergeot, O.; Corsi, C.; Zard, S. Z. résultats non publiés.

124) Revues : (a) Kotera, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 370. (b) Inubushi, Y.; Ibuka, T. *Heterocycles* **1982**, *17*, 507. Pour des publications récentes, voir : (a) Kim, S.; Ko, H.; Lee, T.; Kim, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5756. (b) Stockman, R. A.; Sinclair, A.; Arini, L. G.; Szeto, P.; Hughes, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1598. Et références citées.

125) (a) Comins, D. L.; Zhang, Y.-M.; Zheng, X. *Chem. Commun.* **1998**, *22*, 2509. (b) Winkler, J. D.; Hershberger, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *13*, 4852.

126) Pour une revue récente sur la réaction de Mannich, voir : Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044.

127) Corey, E. J.; Balanson, R. D. *Heterocycles* **1976**, *5*, 445.

128) Glanzmann, M.; Karalai, C.; Ostersehlt, B.; Schön, U.; Frese, C.; Winterfeldt, E. *Tetrahedron* **1982**, *18*, 2805.

129) Pour une revue récente sur la préparation d'allylamines, voir : Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689.

130) (a) Dodd, D. S.; Kozikowski, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 977. (b) Dastrup, D. M.; VanBrunt, M. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *10*, 4112.

131) (a) Connell, R. D.; Rein, T.; Akermark, B.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3845. (b) Murahashi, S.-I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3292. (c) Evans, P. A.; Robinson, J. E.; Nelson, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *28*, 6761.Et references citées.

132) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901.

133) Gueugnot-Condon, S.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron* **2000**, *13*, 1851.

134) (a) Imada, Y.; Yuasa, M.; Nakamura, I.; Murahashi, S.-I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2282. (b) Brettle, R.; Jafri, I. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, *2*, 387. (c) Geri, R.; Polizzi, C.; Lardicci, L.; Caporusso, A. M. *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, *124*, 241.

135) (a) Engberts, J. B. F. N.; Strating, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 942. (b) Engberts, J. B. F. N.; Olijnsma, T.; Strating, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1966**, *85*, 1211. (c) Olijnsma, T.; Engberts, J. B. F. N.; Strating, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1967**, *86*, 463.

136) (a) Kanazawa, A. M.; Denis, J. N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238. (b) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622. Et références citées.

137) Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970.

138) Giardina, A.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8277.

139) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5877.

140) Boivin, J.; Jrad, R.; Jude, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.* **2003**, *10*, 1645.

141) Urry, W. H.; Kharasch, M. S. *J. Am. Chem. Soc*. **1944**, *66*, 1438.

142) Pour une revue sur les migrations radicalaire d'aryles, voir : (a) Studer, A.; Bossart, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9649. (b) Studer, A.; Bossart, M. Dans *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Vol. 2, p 62.

143) La chimie des radicaux azotés a fait l'objet de plusieurs revues : (a) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543. (b) Zard, S. Z. *Synlett* **1996**, 1148. (c) Esker, J. L.; Newcomb, M. *Adv.Heterocycl. Chem.* **1993**, *58*, 1. (d) Stella, L. Dans *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Vol. 2, p 407.

144) Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; Simion, C. *Synthesis* **1993**, 1227.

145) Gage, J. R.; Wagner, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2613.

146) Anderson, J. C.; Cran, J. W.; King, N. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3849.

147) Armstrong, A.; Brackenridge, I.; Jackson, R. F. W; Kirk, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2483.

148) A titre d'exemple, voir : Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 9190.

149) Pour un exemple récent, voir : Tada, M.; Shijima, H.; Nakamura, M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2499.

150) Pour une discussion sur le mécanisme, voir : Tournier, L.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 455.

151) (a) Carless, H. A. J.; Fekarurhobo, G. K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5943. (b) Aoyama, H.; Arata, Y.; Omote, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1381. (c) Meador, M. A.; Wagner, P. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 419. (d) Zhou, B.; Wagner, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6796. (e) Sauers, R. R.; Huang, S.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5709.

152) (a) McBay, H.; Tucker, O.; Groves, P. T. *J. Org. Chem.* **1959,** *24*, 536. (b) Suh, Y.; Lee, J.; Kim, S.; Rieke, R. D. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, *1-2*, 20. (c) Huang, H. H. *Aust. J. Chem.* **1976**, *29,* 2415.

153) Fragmentation découverte indépendamment par deux groupes: (a) Martin, J. C.; Bartlett, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2533. (b) Johnson, H. W.; Bublitz, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3150.

154) Tlumak, R. L.; Day, J. C.; Slanga, J. P.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7257 et références citées.

155) Revue : Stewart, W. E.; Siddall, T. H., III *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 517.

156) Curran, D.P.; Qi, H; Geib, S. J.; DeMello N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131.

157) Pour des revues sur le sujet, voir: (a) Clayden, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 949. (b) Clayden, J. *Synlett* **1998**, 810. (c) Tetrahedron Symposium-in-print on Axially Chiral Amides; Clayden, J., Ed.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4325.

158) (a) Curran, D. P.; Qi, H.; Geib, S. J.; DeMello, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131. (b) Curran, D. P.; Liu, W. D.; Chen, C. H.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11012. (c) Curran, D. P.; Chen, C. H.-T.; Geib, S. J.; Lapierre, A. J. B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4413. (d) Petit, M.; Geib, S. J.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7543.

159) Cadogan, J. I. G.; Paton, R. M.; Thomson, C. *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 583.

160) Boivin, J.; Yousfi, M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5985.

161) Crich, D.; Hwang, J.-T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2765 et références citées.

162) (a) Hey, D. H.; Jones, G. H.; Perkins, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1375. (b) Hey, D. H.; Jones, G. H.; Perkins, M. J. *J. Chem. Soc.*(C) **1971**, 116.

163) Dressen, T.; Jargstorff, C.; Lietzau, L.; Plath, C.; Stademann, A.; Wille, U. *Molecules*, **2004**, *9*, 480.

164) Quelques exemples récents : (a) Clive, D. L. J.; Subedi, R. *Chem. Commun.* **2000**, 237. (b) Bella, A. F.; Slawin, A. M. Z.; Walton, J. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5926.

165) A titre d'exemple, voir : (a) Leardini, R.; Nanni, D.; Pedulli, G. F.; Tundo, A.; Zanardi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 1591. (b) de Turiso F. G.-L.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 151.

166) Bremner, J. B.; Jaturonrusmee, W. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1461.

.Partie Expérimentale

Abbreviations

Ac	acetyl
AIBN	α,α'-azo-*bis*-isobutyronitrile
Bn	benzyl
Boc	*tert*-butoxycarbonyl
t-Bu	*tert*-butyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DLP	lauroyl peroxide
DMF	dimethylformamide
DMAP	4-dimethylaminopyridine
Et	ethyl
HMDS	hexamethyldisilazane
LDA	lithium diisopropylamide
Me	methyl
NBS	*N*-bromosuccinimide
neoPn	neopentyl
PCC	pyridinium chlorochromate
Ph	phenyl
PPTS	pyridinium *p*-toluenesulphonate
TBDMS	*tert*-butyldimethylsilyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
ar.	aromatic
TLC	thin layer chromatography
r.t.	room temperature
RMN	Nuclear Magnetic Resonance
HRMS	High Resolution Mass Spectra
eq	equivalents

Units

ppm	parts per million
Hz	Hertz
cm	centimeters
mol	mole
L	Litre
g	gram
°C	degree Celsius
min	minute

Purification of solvents and reagents

acetone	used as such (SDS)
acetonitrile	used as such (SDS)
chlorobenzene	used as such (SDS)
1,2-dichloroethane	used as such (SDS)
dichloromethane	distilled over calcium hydride
diethyl ether	distilled over sodium/benzophenone
dimethylformamide	distilled over calcium hydride
tetrahydrofuran	distilled over sodium/benzophenone
diisopropylamine	distilled over calcium hydride
triethylamine	distilled over calcium hydride

Other reagents were used as provided by chemical companies.

General methods for analyses

Melting points (mp) were determined on a Reichert apparatus and are uncorrected.

Infrared (IR) were obtained on a Perkin-Elmer FT 1600 instrument and are reported in terms of frequency of absorption (ν, cm^{-1}) using either NaCl salt plates (thin film for neat liquids and oils) or NaCl or CaF_2 cells (using a solution of the product in DCM or CCl_4).

Mass spectra (MS) were obtained on a Hewlett-Packard HP 5989B spectrometer via GC/MS coupling with a Hewlett-Packard HP 5890 chromatograph. Chemical ionisation was obtained with ammonia. Mass are reported as *m/z*.

^{1}H NMR spectra were recorded on a Bruker AM 400 (400 MHz) instrument. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.27 ppm). Data are reported as follows: δ, chemical shift, multiplicity (recorded as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet and m, multiplet), integration, assignment and coupling constants (*J* in Hertz, Hz).

^{13}C NMR spectra were recorded on the same instrument at 100.6 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to the central peak of deuterochloroform (77.3 ppm). Data are reported as follows: δ, chemical shift, multiplicity, coupling constants (*J* in Hertz, Hz) and substitution.

Elemental analyses were performed by Service de Microanalyse, Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91198 Gif-sur-Yvette (France).

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were performed on a JEOL JMS-GCmate II, GC/MS system spectrometer.

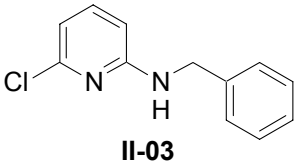
All reactions were monitored by thin-layer chromatography on Merck silica gel precoated $60F_{254}$ plates.

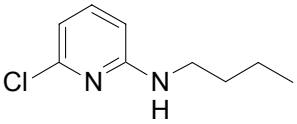
Flash chromatography was performed on silica gel 60, 230-400 mesh.

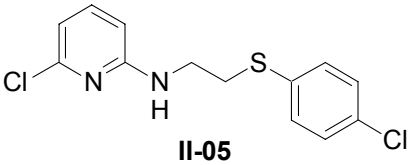
IUPAC nomenclature was used for all compounds (determined by Autonom Beilstein).

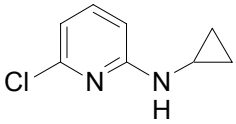
.Molécules citées dans la partie expérimentale

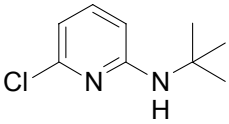
Molécules du chapitre 2

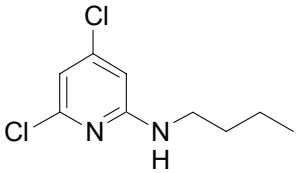

II-03

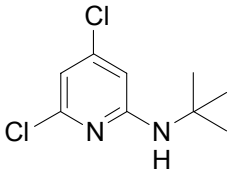

II-04

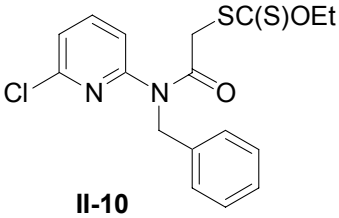

II-05

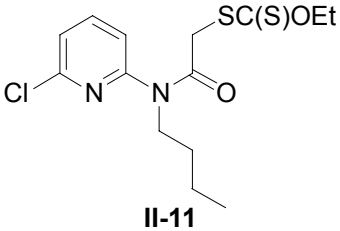

II-06

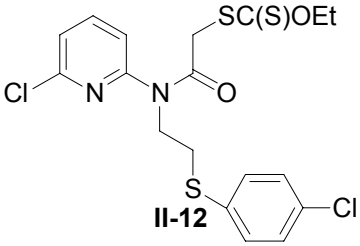

II-07

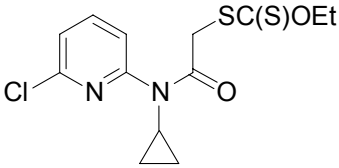

II-08

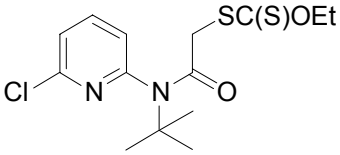

II-09

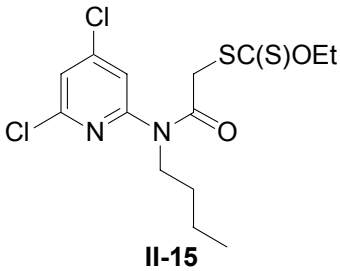

II-10

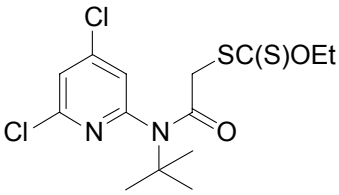

II-11

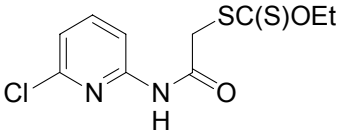

II-12

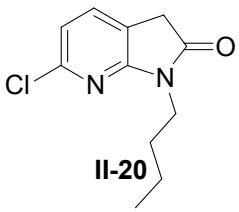

II-13

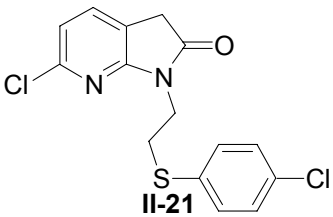

II-14

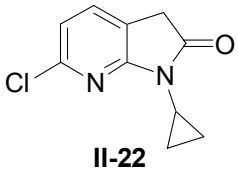

II-15

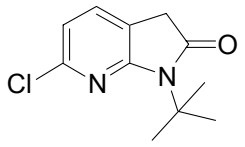

II-16


II-17

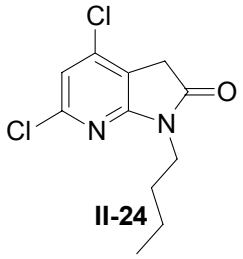

II-20


II-21

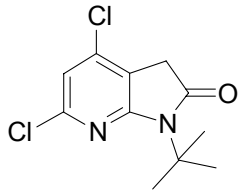

II-22



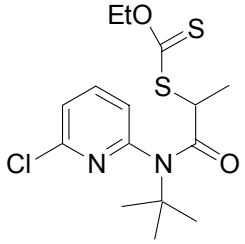
II-23



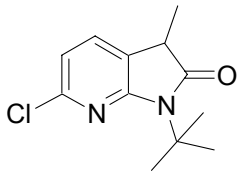
II-24



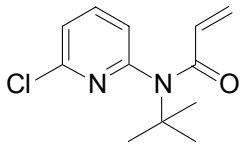
II-25



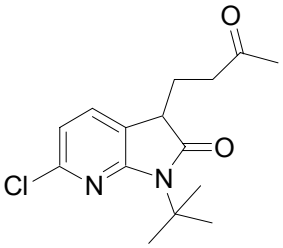
II-27



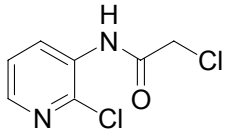
II-28



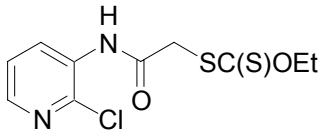
II-29



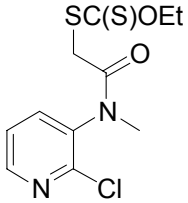
II-31



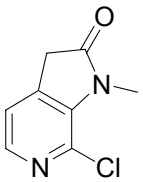
II-32



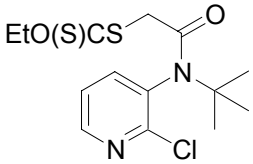
II-33



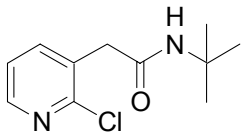
II-35



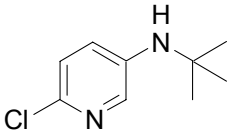
II-36



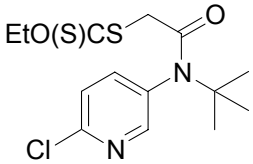
II-38



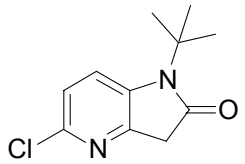
II-39



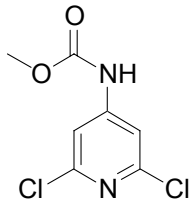
II-40



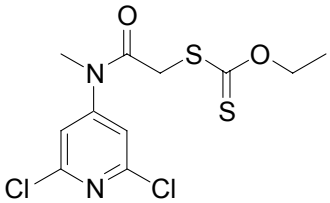
II-41



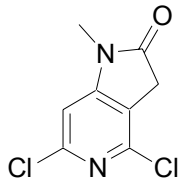
II-42



II-44

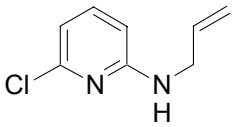


II-45

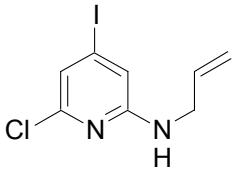


II-46

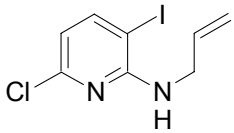
Molécules du chapitre 3



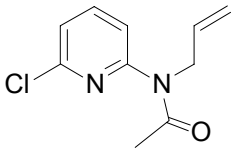
III-01



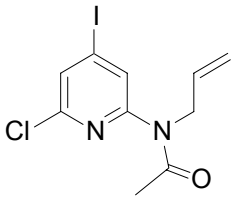
III-02



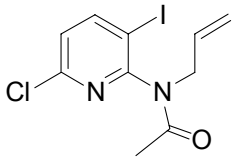
III-03



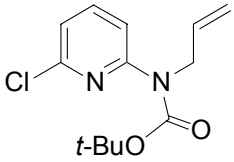
III-04



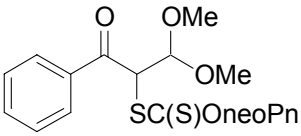
III-05



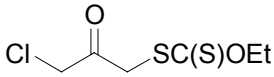
III-06



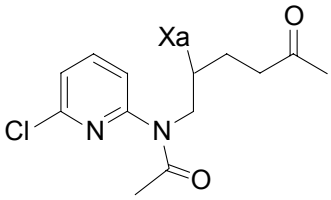
III-07



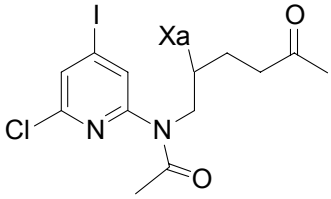
III-08



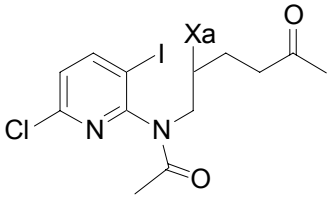
III-09



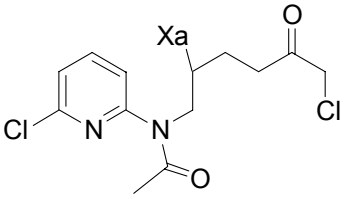
III-14



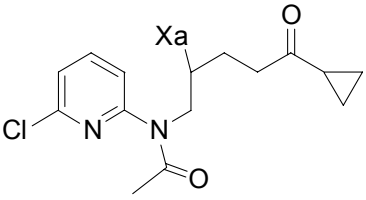
III-15



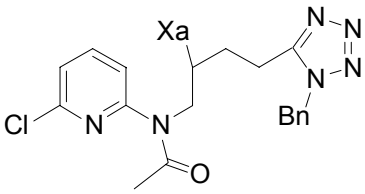
III-16



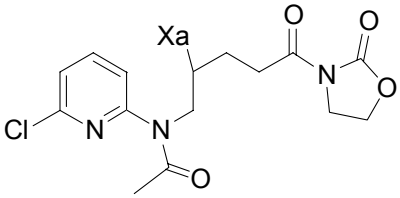
III-17



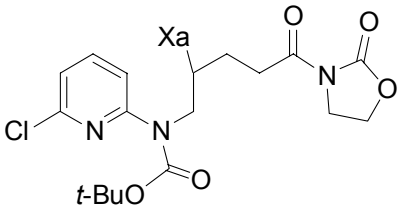
III-18



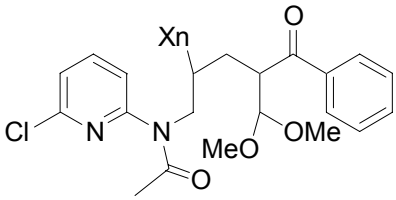
III-19



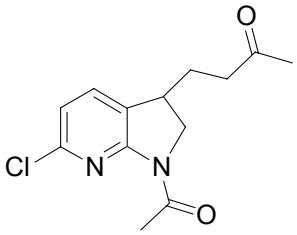
III-20



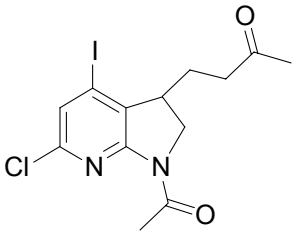
III-21



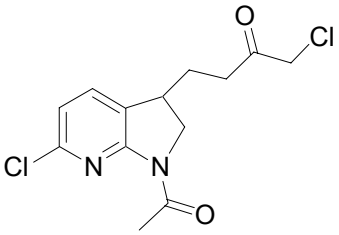
III-22



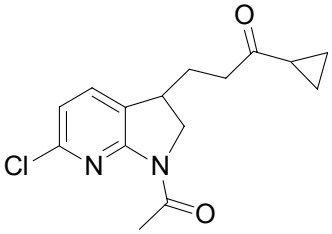
III-23



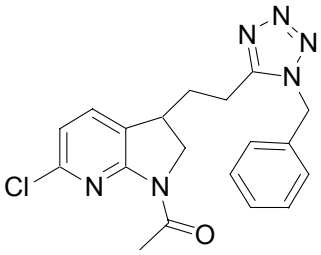
III-24



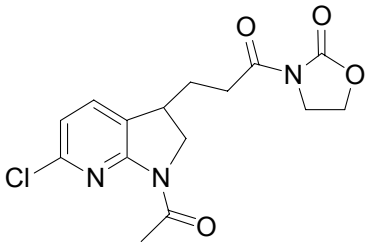
III-25



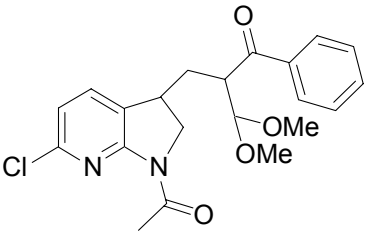
III-26



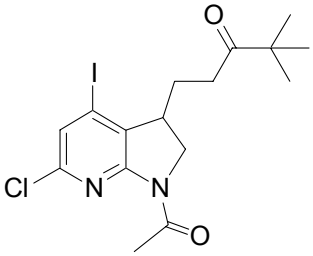
III-27



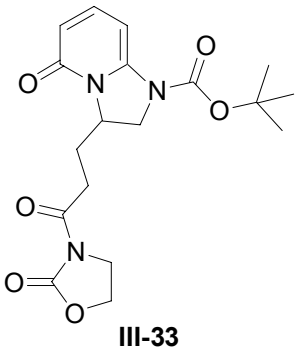
III-28



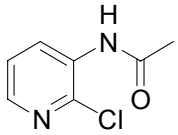
III-29



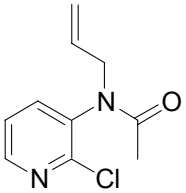
III-31



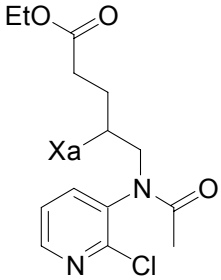
III-33



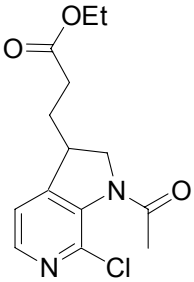
III-34



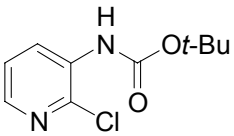
III-35



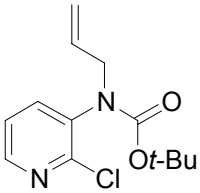
III-36



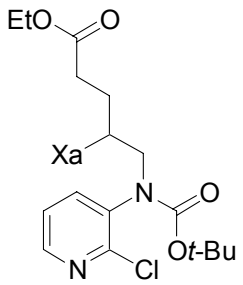
III-37



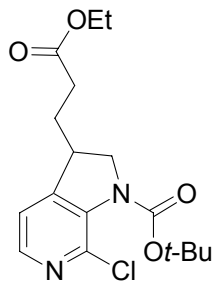
III-39



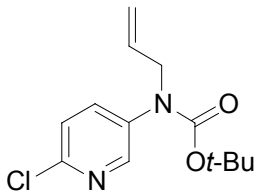
III-40



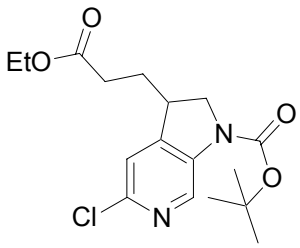
III-41



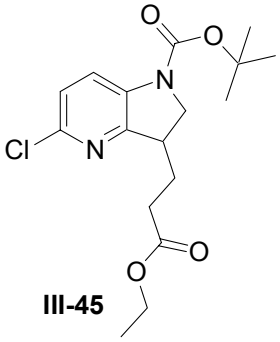
III-42



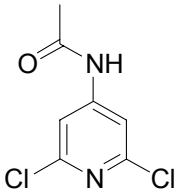
III-43



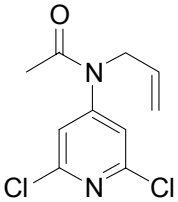
III-44



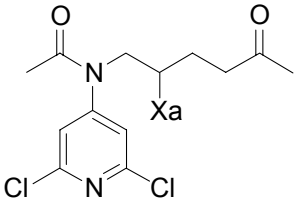
III-45



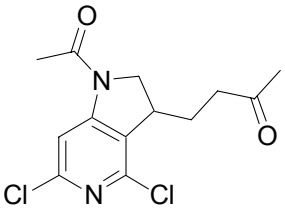
III-46



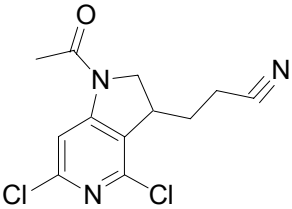
III-47



III-48

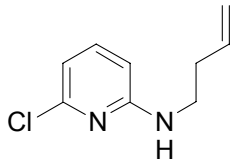


III-49

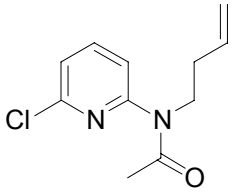


III-50

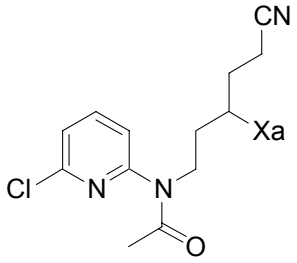
Molécules du chapitre 4



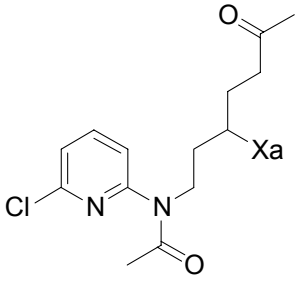
IV-01



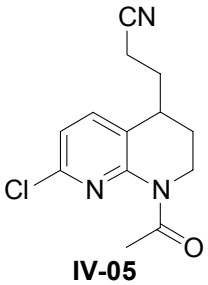
IV-02



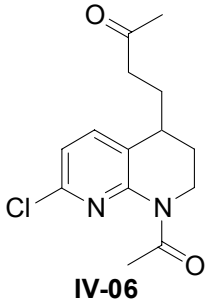
IV-03



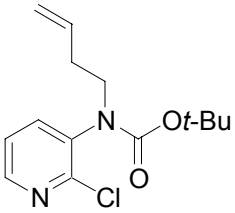
IV-04



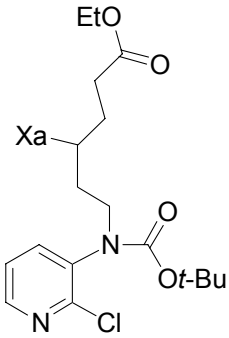
IV-05



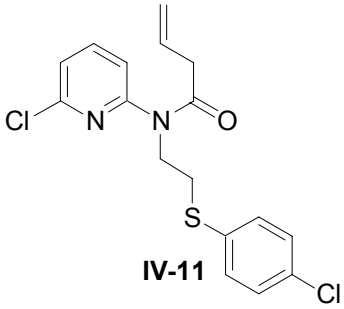
IV-06



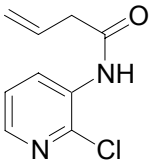
IV-08



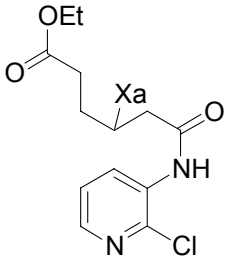
IV-09



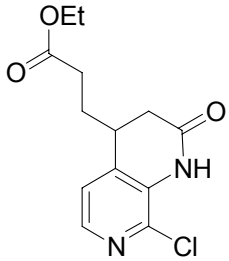
IV-11



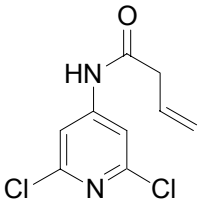
IV-13



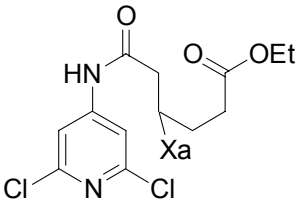
IV-14



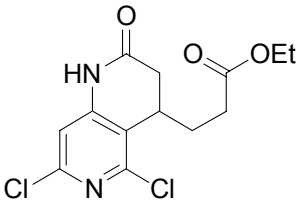
IV-15



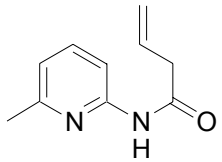
IV-17



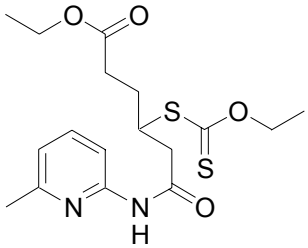
IV-18



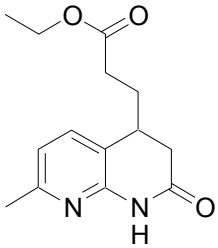
IV-19



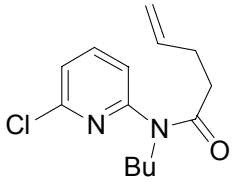
IV-20



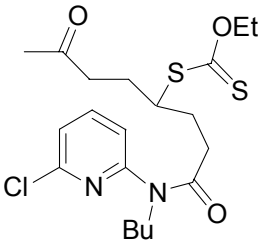
IV-21



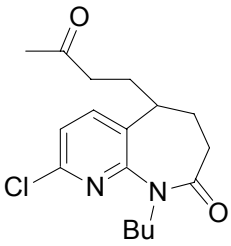
IV-22



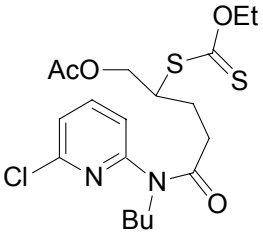
IV-23



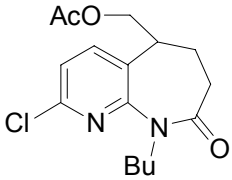
IV-24



IV-25

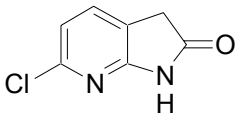


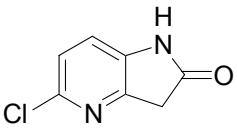
IV-26

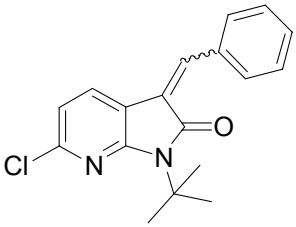


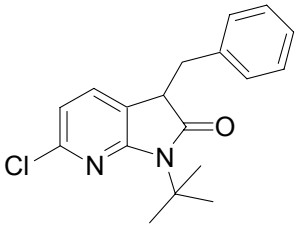
IV-27

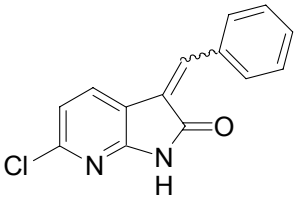
Molécules du chapitre 5

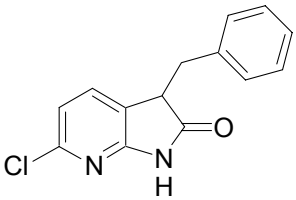

V-01

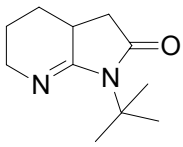

V-02

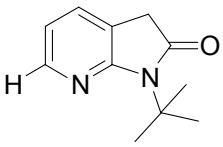

V-03

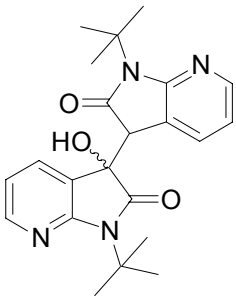

V-04

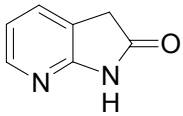

V-05

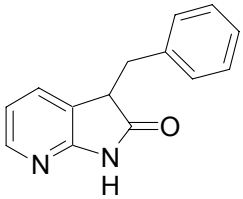

V-06

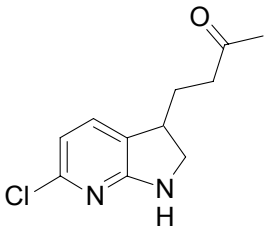

V-08

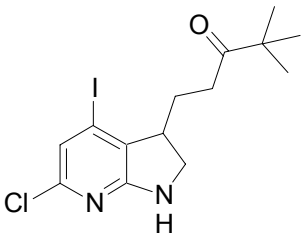

V-07

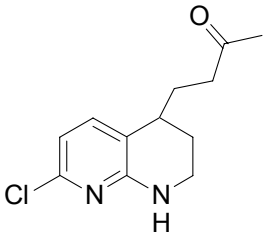

V-09

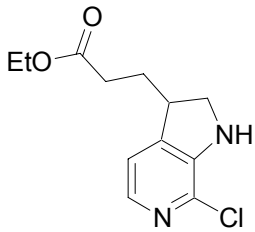

V-10

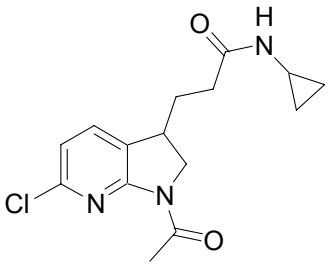

V-11


V-12

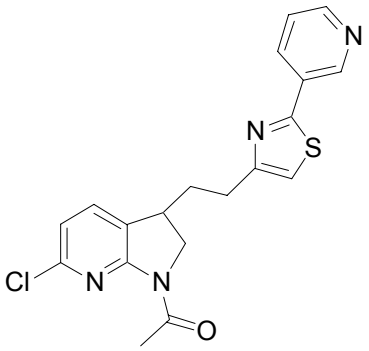

V-13


V-14

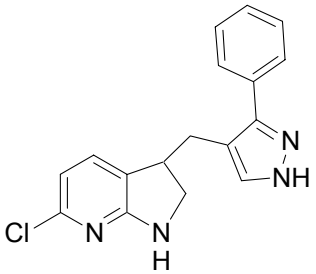

V-15



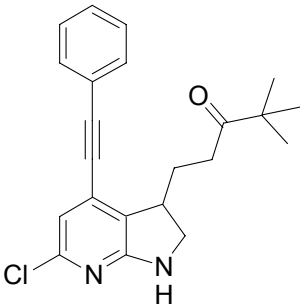
V-16



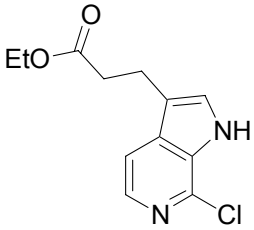
V-17



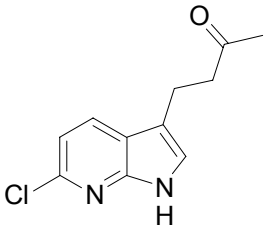
V-18



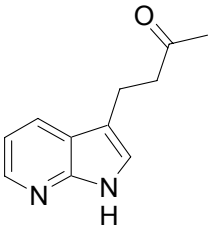
V-19



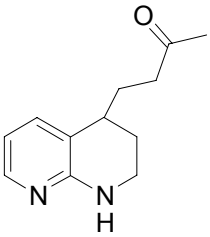
V-20



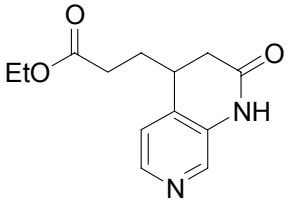
V-21



V-23

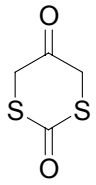


V-24

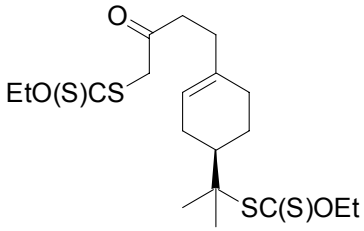


V-25

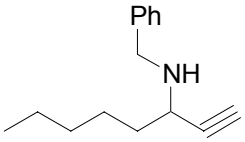
Molécules du chapitre 6



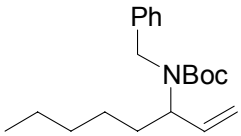
VI-02



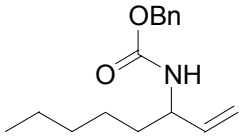
VI-04



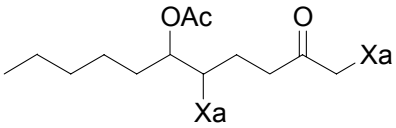
VI-07



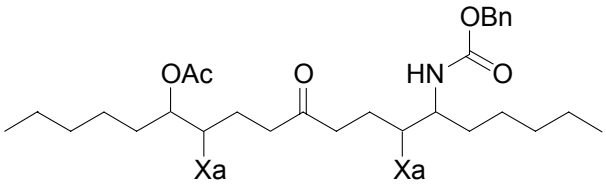
VI-09



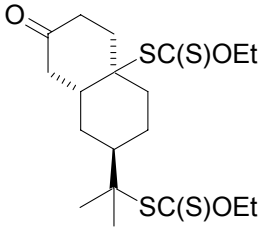
VI-11



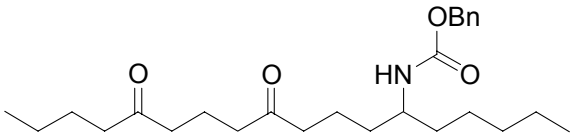
VI-13



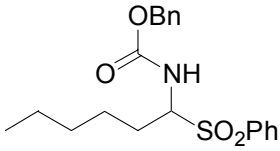
VI-15



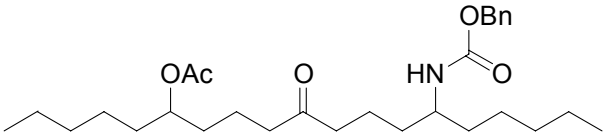
VI-05



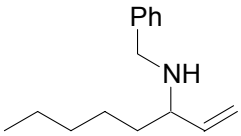
VI-17



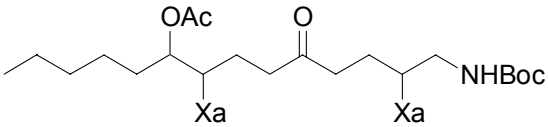
VI-10



VI-16

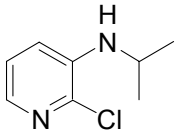


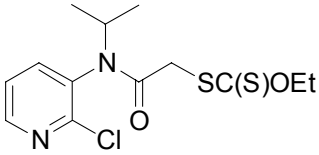
VI-08

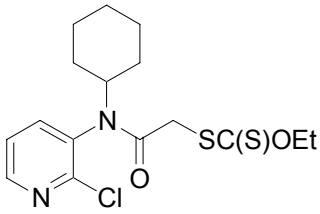


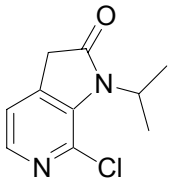
VI-14

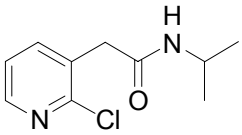
Molécules du chapitre 7

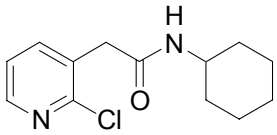

VII-01

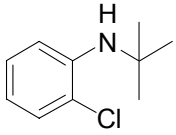

VII-02

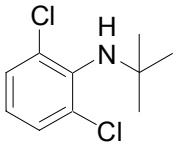

VII-03

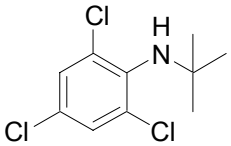

VII-05

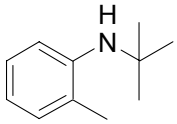

VII-06

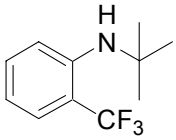

VII-08

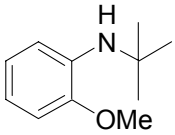

VII-09

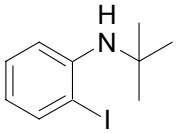

VII-11

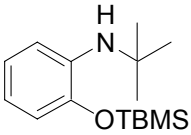

VII-12

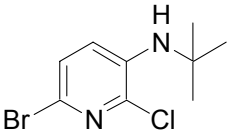

VII-13

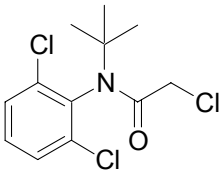

VII-14

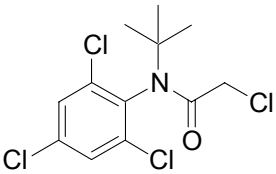

VII-15

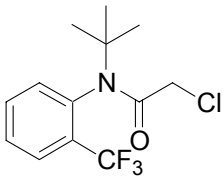

VII-16

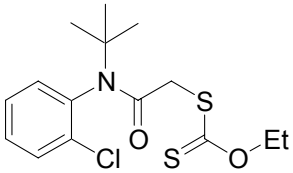

VII-17

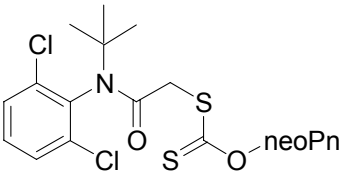

VII-18

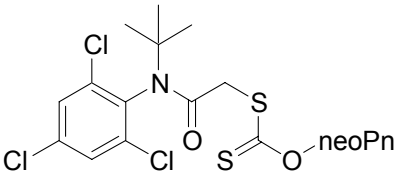

VII-20

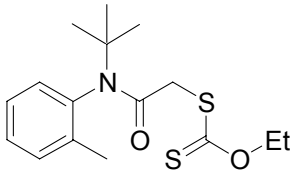

VII-22


VII-26

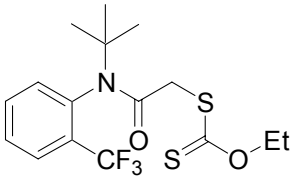

VII-19


VII-21

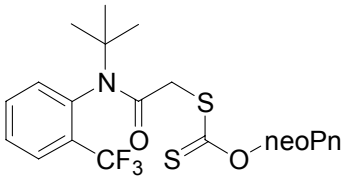

VII-23



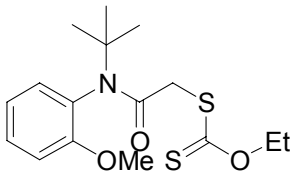
VII-24



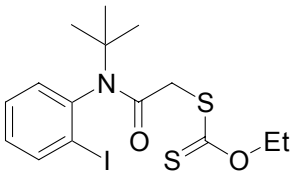
VII-25



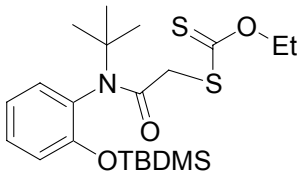
VII-27



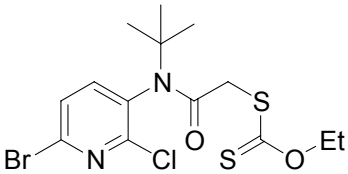
VII-28



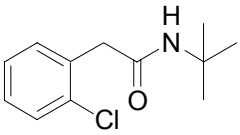
VII-29



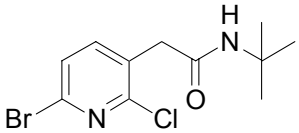
VII-30



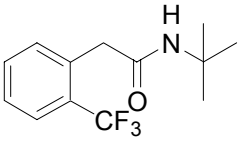
VII-31



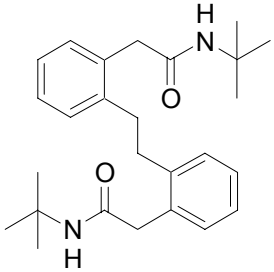
VII-32



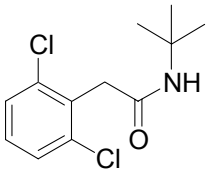
VII-33 71%



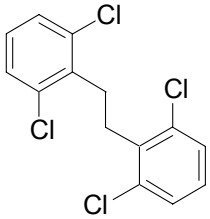
VII-34 46%



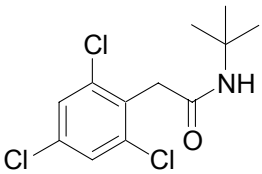
VII-36



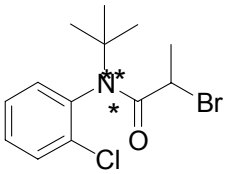
VII-40



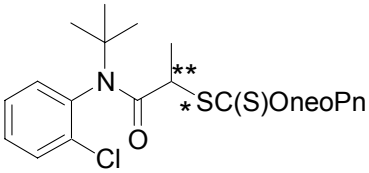
VII-41



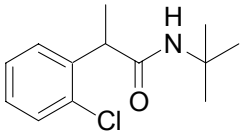
VII-42



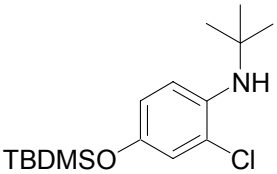
VII-44



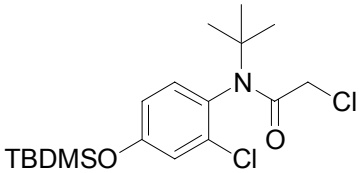
VII-45



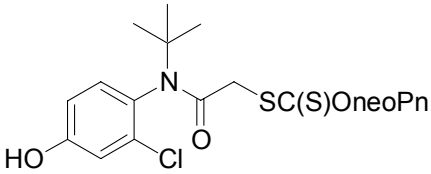
VII-46



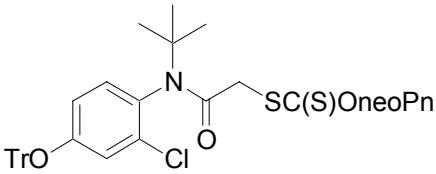
VII-49



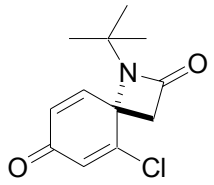
VII-50



VII-51



VII-48



VII-52

Chapitre II

Method II-1: General procedure for the preparation of the xanthates

To a stirred solution of the arylamine in dichloromethane or 1,2-dichloroethane at r.t. under argon, were successively added *N*,*N*-dimethylaniline and chloroacetyl chloride. The solution was then stirred at r.t. or refluxed until all starting material was consumed. The crude mixture was then poured in saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was used without further purification in the next reaction.

To a solution of the residue in acetone under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate portionwise. The reaction mixture was then stirred at r.t. for 1 hour. After consumption of all starting material, acetone was evaporated in vacuo and the resulting mixture was diluted with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography to give the xanthate derivative.

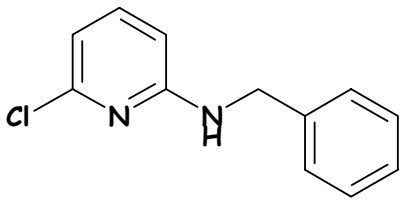
Method II-2 : General procedure for the radical intermolecular addition

The olefin and the xanthate derivative were dissolved in 1,2-dichloroethane and the solution was refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added (5 mol%) to the refluxing solution, followed by additional portions (2.5 mol% every 90 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When the starting material was totally consumed, the crude mixture was cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography to give the adduct compound.

Method II-3: General procedure for the radical intramolecular cyclization

In a typical procedure, a solution of xanthate in chlorobenzene or 1,2-dichloroethane was refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added portionwise (20 mol% per 20 min or 90 min respectively) to the refluxing solution. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. After completion of the reaction, the crude mixture was cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography to give the cyclized product.

II-03.



$C_{12}H_{11}ClN_2$

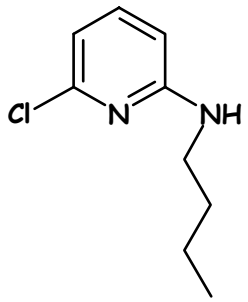
218.69 g.mol^{-1}

Benzyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amine II-03 was prepared by refluxing a mixture of 2,6-dichloropyridine (3.0 g, 20.3 mmol) and benzylamine (4.4 mL, 40.3 mmol, 1.98 eq) for 3 days. The amine was then evaporated in vacuo. The crude mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude residue was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 97:3), to give compound **II-03** in **50 %** yield as a yellow solid (mp = 80–85°C).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.35–7.27 (m, 6H, C*H*ar.), 6.60 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.5 Hz), 6.24 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 5.29 (brs, 1H, N*H*), 4.50 (d, 2H, CH_2, *J*=5.8 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	158.8 (*C*ar.), 149.6 (*C*ar.), 139.9 (*C*Har.), 138.5 (*C*ar.), 128.8 (2x*C*Har.), 127.5 (*C*Har.), 127.4 (2x*C*Har.), 112.3 (*C*Har.), 104.4 (*C*Har.), 46.4 (CH_2).

Infrared (ν, cm^{-1})	3436, 3282, 3050, 1593, 1561, 1497, 1453, 1439, 1394, 1359, 1323, 1160, 1143, 1098, 978.
Mass (NH_3 ionisation)	219, 221 (MH^+).

II-04.



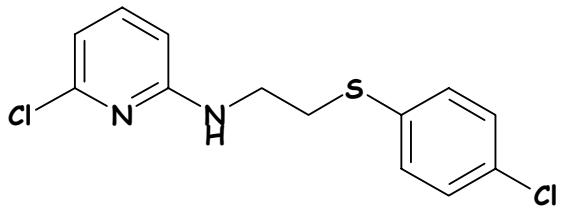
$C_9H_{13}ClN_2$

184.67 g.mol^{-1}

Butyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amine II-04 was prepared by heating a mixture of 2,6-dichloropyridine (1.41 g, 9.6 mmol) and butylamine (7.5 mL, 75.9 mmol, 8.0 eq) in a sealed tube at 140 °C for 18 hours. The amine was then evaporated in vacuo. The crude mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give compound **II-04** in **93 %** yield as a yellow oil which was used without further purification.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.33 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=7.5 Hz, 8.2 Hz), 6.53 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.5 Hz), 6.23 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 4.80 (brs, 1H, N*H*), 3.20 (q, 2H, NCH_2, *J*=7.0 Hz), 1.56 (tt, 2H, CH_2, *J*=7.2 Hz, 7.0 Hz), 1.39 (tt, 2H, CH_2, *J*=7.3 Hz, 7.2 Hz), 0.93 (t, 3H, CH_3, *J*=7.3 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	158.9 (*C*ar.), 149.5 (*C*ar.), 139.8 (*C*Har.), 111.5 (*C*Har.), 103.7 (*C*Har.), 41.9 (NCH_2), 31.3 (CH_2), 20.1 (CH_2), 13.9 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3427, 3287, 2957, 2929, 1598, 1565, 1504, 1435, 1393, 1328, 1164, 1125, 1091, 979, 772.
Mass (NH_3 ionisation)	185, 187 (MH^+).

II-05.



$C_{13}H_{12}Cl_2N_2S$

299.22 g.mol^{-1}

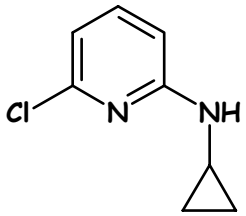
[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-ethyl]-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amine II-05 was prepared by heating a mixture of 2,6-dichloropyridine (1.33 g, 8.96 mmol) and 2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-ethylamine[167] (3.24 g, 17.3 mmol, 1.9 eq) in a sealed tube at 145°C for 63 hours. The resulting mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The

[167] Prepared according to a literature procedure : Katritzky, A. R.; Xu, Y.-J.; He, H.-Y.; Mehta, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5590.

residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 4:6), to give compound **II-05** in **60 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.39–7.36 (m, 2H, C*H*ar.), 7.32 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz, 8.0 Hz), 7.29–7.25 (m, 2H, C*H*ar.), 6.59 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 6.23 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.0 Hz), 4.98 (brs, 1H, N*H*), 3.53 (m, 2H, CH_2), 3.14 (t, 2H, CH_2, *J*=6.7 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	158.1 (*C*ar.), 149.7 (*C*ar.), 139.6 (*C*Har.), 133.9 (*C*ar.), 132.2 (*C*ar.), 130.6 (2x*C*Har.), 129.2 (2x*C*Har.), 112.3 (*C*Har.), 105.5 (*C*Har.), 40.9 (CH_2), 32.9 (CH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3449, 3062, 3048, 1601, 1562, 1486, 1477, 1437, 1424, 1419, 1282, 1258, 1096, 1011.
Mass (NH_3 ionisation)	299, 301 (M^+).

II-06.



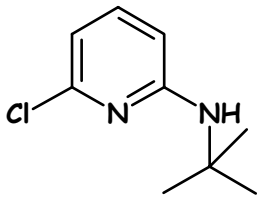
$C_8H_9ClN_2$

168.63 g.mol^{-1}

(6-Chloro-pyridin-2-yl)-cyclopropyl-amine II-06 was prepared by heating a mixture of 2,6-dichloropyridine (516 mg, 3.49 mmol) and cyclopropylamine (2 mL, 28.9 mmol, 8.3 eq) in a sealed tube at 150°C for 20 hours. The excess of amine was then evaporated in vacuo. The crude mixture was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 95:5) to give the aminopyridine **II-06** in **76 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.41 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 6.62 (dd, 2H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 5.28 (brs, 1H, N*H*), 2.46 (m, 1H, C*H*), 0.79–0.75 (m, 2H, CH_2), 0.55–0.51 (m, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	159.9 (*C*ar.), 149.4 (*C*ar.), 140.1 (*C*Har.), 112.6 (*C*Har.), 103.9 (*C*Har.), 23.9 (*C*H), 7.7 (2xCH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3414, 3272, 2975, 1597, 1564, 1504, 1435, 1383, 1361, 1156, 1139, 1024, 1009, 893, 776, 733.
Mass (NH_3 ionisation)	169, 171 (MH^+).

II-07.



$C_9H_{13}ClN_2$

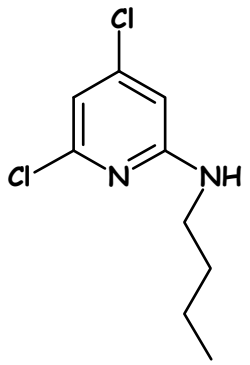
184.67 g.mol^{-1}

***tert*-Butyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amine II-07** was prepared by heating a mixture of 2,6-dichloropyridine (1.72 g, 11.6 mmol) and *tert*-butylamine (7.5 mL, 71.4 mmol, 6.2 eq) in a sealed tube at 180 °C for 4 days. The amine was then evaporated in vacuo. The crude mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3,

extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give compound **II-07** in **98 %** yield as a yellow oil which was used without further purification.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.27 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=8.3 Hz, 7.5 Hz), 6.50 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.5 Hz), 6.30 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.3 Hz), 4.65 (brs, 1H, N*H*), 1.39 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	158.1 (*C*ar.), 149.3 (*C*ar.), 139.2 (*C*Har.), 111.2 (*C*Har.), 106.2 (*C*Har.), 50.9 (C), 29.3 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3423, 2965, 1592, 1560, 1497, 1437, 1388, 1337, 1225, 1156, 1138, 987, 774.
Mass (NH_3 ionisation)	185, 187 (MH^+).

II-08.



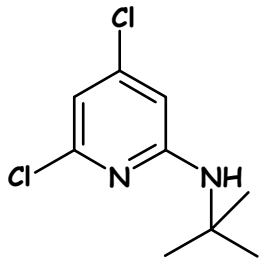
$C_9H_{12}Cl_2N_2$

219.12 g.mol^{-1}

Butyl-(4,6-dichloro-pyridin-2-yl)-amine II-08 was prepared by refluxing a mixture of 2,4,6-trichloropyridine (990 mg, 5.42 mmol) and butylamine (5.2 mL, 52.6 mmol, 9.7 eq) for 19 hours. The amine was then evaporated in vacuo. The crude mixture was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 9:1) to give the aminopyridine **II-08** in **37 %** yield as a white solid (mp = 34–37°C from sublimation).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	6.58 (d, 1H, C*H*ar., *J*=1.4 Hz), 6.24 (d, 1H, C*H*ar., *J*=1.4 Hz), 4.84 (brs, 1H, N*H*), 3.20 (m, 2H, NCH_2), 1.58 (m, 2H, CH_2), 1.41 (dd, 2H, CH_2, *J*=7.3 Hz, 7.2 Hz), 0.95 (t, 3H, CH_3, *J*=7.3 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	159.0 (*C*ar.), 150.1 (*C*ar.), 146.0 (*C*ar.), 111.7 (*C*Har.), 103.5 (*C*Har.), 41.9 (N*C*H_2), 31.1 (*C*H_2), 20.0 (*C*H_2), 13.7 (*C*H_3).
Mass (NH_3 ionisation)	219, 221, 223 (M^+).

II-09.



$C_9H_{12}Cl_2N_2$

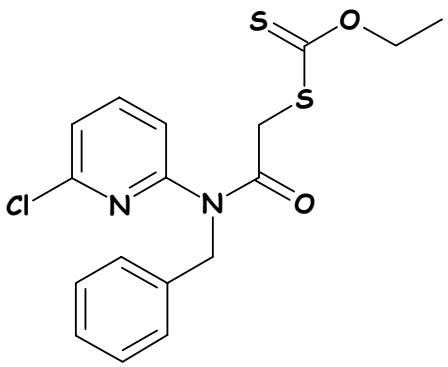
219.12 g.mol^{-1}

***tert*-Butyl-(4,6-dichloro-pyridin-2-yl)-amine II-09** was prepared by heating a mixture of 2,4,6-trichloropyridine (1.05 g, 5.77 mmol) and *tert*-butylamine (6.5 mL, 61.8 mmol, 10.7 eq) in a sealed tube at

180 °C for 64 hours. The amine was then evaporated in vacuo. The crude mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–dichloromethane, 10:0 to 96:4) to give compound **II-09** in **75 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	6.55 (d, 1H, C*H*ar., *J*=1.3 Hz), 6.30 (d, 1H, C*H*ar., *J*=1.3 Hz), 4.73 (brs, 1H, N*H*), 1.40 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	158.2 (*C*ar.), 150.1 (*C*ar.), 145.4 (*C*ar.), 111.5 (*C*Har.), 105.9 (*C*Har.), 51.4 (*C*), 29.2 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3426, 2970, 1579, 1555, 1450, 1453, 1420, 1364, 1218, 1148, 1007, 810.
Mass (NH_3 ionisation)	219, 221, 223 (M^+).

II-10.



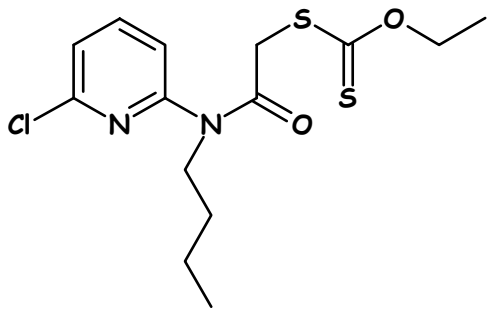
$C_{17}H_{17}ClN_2O_2S_2$

380.92 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[benzyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester II-10 : To a solution of aminopyridine **II-03** (1.0 g, 4.59 mmol) in toluene (10 mL) was added chloroacetyl chloride (1.2 mL, 15.2 mmol, 3.3 eq) and the solution was stirred at r.t. for 2 hours. When starting material was totally consumed, the crude mixture was neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was used without further purification in the next reaction.
To a solution of the residue in acetone (16 mL) under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (880 mg, 5.5 mmol, 1.2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hour. After consumption of all starting material, acetone was evaporated and the resulting mixture was diluted with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 85:15), to give compound **II-10** in **91 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.65 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 7.31–7.13 (m, 7H, C*H*ar.), 5.14 (brs, 2H, CH_2), 4.60 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.15 (s, 2H, CH_2), 1.38 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.6 (*C*S), 167.3 (*C*O), 154.2 (*C*ar.), 150.1 (*C*ar.), 140.7 (*C*Har.), 136.7 (*C*ar.), 128.7 (2x*C*Har.), 127.8 (*C*Har.), 127.6 (2x*C*Har.), 122.6 (*C*Har.), 118.7 (*C*Har.), 70.7 (O*C*H_2), 51.7 (*C*H_2), 40.7 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3).
Mass (NH_3 ionisation)	380, 382 (M^+).

II-11.



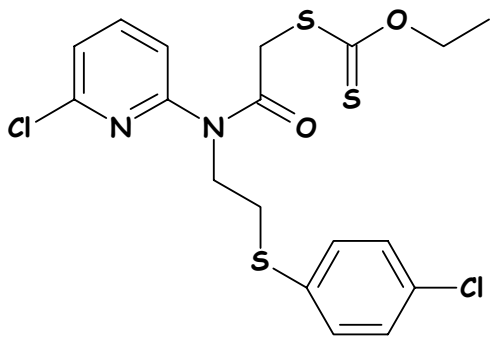
$C_{14}H_{19}ClN_2O_2S_2$

346.9 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[butyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-carbamoyl]-methyl}ester ethyl ester II-11 : To a solution of aminopyridine **II-04** (912 mg, 4.94 mmol) in toluene (15 mL) was added chloroacetyl chloride (0.59 mL, 7.48 mmol, 1.5 eq) and the solution was refluxed for 1 hour. When starting material was totally consumed, the crude mixture was cooled to r.t., neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was used without further purification in the next reaction.
To a solution of the residue in acetone (19 mL) under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (960 mg, 6 mmol, 1.2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hour. After consumption of all starting material, acetone was evaporated and the resulting mixture was diluted with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 7:3) to give compound **II-11** in **87 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.76 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.26 (d, 2H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 4.56 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.04 (s, 2H, CH_2S), 3.85 (t, 2H, NCH_2, *J*=7.4 Hz), 1.54 (sextuplet, 2H, CH_2, *J*=7.4 Hz), 1.37 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.29 (tt, 2H, CH_2, *J*=7.4 Hz, 7.3 Hz), 0.87 (t, 3H, CH_3, *J*=7.3 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.6 (*C*S), 166.6 (N*C*O), 154.4 (*C*ar.), 150.0 (*C*ar.), 140.8 (*C*Har.), 122.6 (*C*Har.), 118.7 (*C*Har.), 70.5 (O*C*H_2), 48.5 (S*C*H_2), 40.5 (N*C*H_2), 30.2 (*C*H_2), 20.0 (*C*H_2), 13.8 (2x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2958, 1670, 1579, 1432, 1379, 1306, 1218, 1141, 1112, 1054, 801.
Mass (NH_3 ionisation)	347, 349 (M^+).

II-12.



$C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_2S_3$

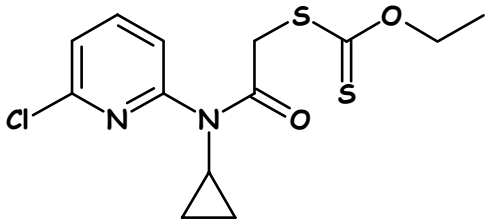
461.45 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[[2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-ethyl]-(6-chloro-pyridin-2-yl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester II-12 : To a solution of aminopyridine **II-05** (120 mg, 0.40 mmol) in toluene (2 mL) was added chloroacetyl chloride (0.06 mL, 0.75 mmol, 1.8 eq) and the solution was refluxed for 1 hour. When the starting material was totally consumed, the crude mixture was cooled to r.t., neutralized with saturated

aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was used without further purification in the next reaction.
To a solution of the residue in acetone (4 mL) under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (85 mg, 0.53 mmol, 1.3 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hour. After consumption of all starting material, acetone was evaporated and the resulting mixture was diluted with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 4:6) to give compound **II-12** in **87 %** yield as a white solid.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.75 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 7.31–7.24 (m, 6H, C*H*ar.), 4.61 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.06 (s, 2H, CH_2), 4.03–3.98 (m, 2H, CH_2), 3.27–3.23 (m, 2H, CH_2), 1.41 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.5 (*C*S), 167.2 (*C*O), 154.3 (*C*ar.), 150.3 (*C*ar.), 141.0 (*C*Har.), 133.7 (*C*ar.), 132.1 (*C*ar.), 130.1 (2x*C*Har.), 129.3 (2x*C*Har.), 122.9 (*C*Har.), 118.7 (*C*Har.), 70.8 (O*C*H_2), 48.6 (*C*H_2), 40.5 (*C*H_2), 30.8 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3).

II-13.



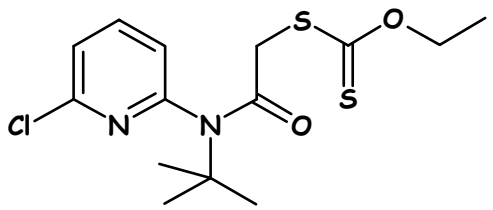
$C_{13}H_{15}ClN_2O_2S_2$

330.86 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[(6-chloro-pyridin-2-yl)-cyclopropyl-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester II-13: To a solution of aminopyridine **II-06** (123 mg, 0.72 mmol) in toluene (6 mL) was added chloroacetyl chloride (0.17 mL, 2.13 mmol, 2.9 eq) and the solution was refluxed for 2 hours. When starting material was totally consumed, the crude mixture was cooled to r.t., neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was used without further purification in the next reaction.
To a solution of the residue in acetone (6 mL) under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (140 mg, 0.87 mmol, 1.2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hour. After consumption of all starting material, acetone was evaporated and the resulting mixture was diluted with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1) to give compound **II-13** in **64 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.69 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.26 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.21 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 4.60 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.31 (s, 2H, SCH_2), 3.19 (m, 1H, C*H*), 1.39 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.04 (q, 2H, CH_2, *J*=6.8 Hz), 0.67–0.63 (m, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.8 (*C*S), 168.8 (N*C*O), 154.4 (*C*ar.), 149.5 (*C*ar.), 140.1 (*C*Har.), 122.0 (*C*Har.), 119.6 (*C*Har.), 70.6 (O*C*H_2), 40.9 (S*C*H_2), 30.4 (N*C*H), 13.8 (*C*H_3), 9.9 (2x*C*H_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	2985, 1682, 1574, 1434, 1336, 1226, 1156, 1113, 1050, 797.
Mass (NH_3 ionisation)	330 (M^+).

II-14.



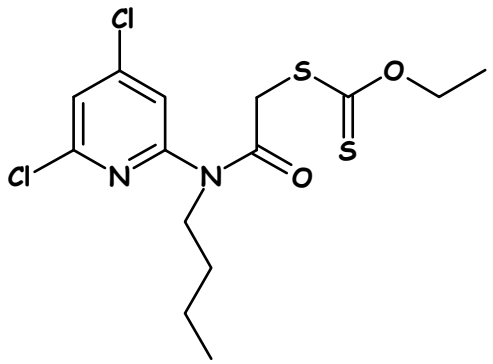
$C_{14}H_{19}ClN_2O_2S_2$

346.90 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester II-14 was prepared according to Method II-1: The first reaction was carried out using a solution of aminopyridine **II-07** (1.05 g, 5.7 mmol) and *N*,*N*-dimethylaniline (2.1 mL, 16.6 mmol, 2.9 eq) in 1,2-dichloroethane (50 mL). Chloroacetyl chloride (1.4 mL, 17.7 mmol, 3 eq) was added and the solution was refluxed for 7 hours. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (2.6 g, 16.25 mmol, 2.8 eq) in acetone (50 mL) to afford, after work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 3:2) compound **II-14** in **88 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.82 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz, 7.6 Hz), 7.41 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 7.29 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 4.56 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.54 (s, 2H, SCH_2), 1.39 (s, 9H, CH_3), 1.37 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.7 (*C*S), 165.5 (N*C*O), 154.2 (*C*ar.), 150.7 (*C*ar.), 140.6 (*C*Har.), 124.6 (*C*Har.), 123.7 (*C*Har.), 70.3 (O*C*H_2), 59.9 (*C*), 42.3 (*C*H_2S), 28.8 (3x*C*H_3), 13.7 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2253, 1671, 1577, 1560, 1428, 1260, 1050, 909.
Mass (NH_3 ionisation)	346, 348 (M^+).

II-15.



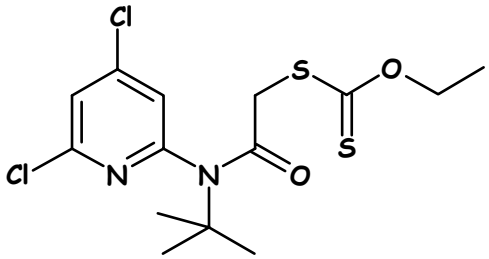
$C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2S_2$

381.35 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[butyl-(4,6-dichloro-pyridin-2-yl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester II-15 : To a solution of aminopyridine **II-08** (205 mg, 0.94 mmol) in toluene (10 mL) was added chloroacetyl chloride (0.15 mL, 1.9 mmol, 2 eq) and the solution was refluxed for 90 min. When starting material was totally consumed, the crude mixture was cooled to r.t., neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was used without further purification in the next reaction.
To a solution of the residue in acetone (9 mL) under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (192 mg, 1.2 mmol, 1.3 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hour. After consumption of all starting material, acetone was evaporated and the resulting mixture was diluted with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 4:1) to give compound **II-15** in **88 %** yield as a white solid.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.36 (brs, 1H, C*H*ar.), 7.25 (d, 1H, C*H*ar., *J*=1.2 Hz), 4.60 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.15 (s, 2H, SCH_2), 3.88 (t, 2H, NCH_2, *J*=7.6 Hz), 1.63–1.55 (m, 2H, CH_2), 1.40 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.32 (dd, 2H, CH_2, *J*=7.4 Hz, 7.3 Hz), 0.91 (t, 3H, CH_3, *J*=7.3 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.6 (*C*S), 167.1 (N*C*O), 154.9 (*C*ar.), 150.4 (*C*ar.), 147.2 (*C*ar.), 121.9 (*C*Har.), 118.5 (*C*Har.), 70.7 (O*C*H_2), 48.4 (S*C*H_2), 40.9 (N*C*H_2), 30.4 (*C*H_2), 20.1 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3), 13.7 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2958, 1681, 1567, 1457, 1415, 1378, 1294, 1227, 1161, 1111, 1049, 813.
Mass (NH_3 ionisation)	381, 383, 385 (M^+).

II-16.



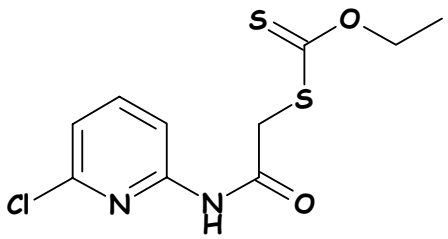
$C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2S_2$

381.35 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(4,6-dichloro-pyridin-2-yl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester II-16 was prepared according to Method II-1: The first reaction was carried out using a solution of aminopyridine **II-09** (411 mg, 1.87 mmol) and *N*,*N*-dimethylaniline (0.7 mL, 5.55 mmol, 3 eq) in 1,2-dichloroethane (16 mL). Chloroacetyl chloride (0.45 mL, 5.70 mmol, 3 eq) was added and the solution was refluxed for 15 hours. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (1 g, 6.25 mmol, 3.3 eq) in acetone (20 mL) and stirred for 3 hours, to afford after work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 9:1) compound **II-16** in **72 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.43 (d, 1H, C*H*ar., *J*=1.5 Hz), 7.30 (d, 1H, C*H*ar., *J*=1.5 Hz), 4.58 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.56 (s, 2H, SCH_2), 1.40 (s, 9H, CH_3), 1.39 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.9 (*C*S), 165.5 (N*C*O), 155.0 (*C*ar.), 151.4 (*C*ar.), 147.1 (*C*ar.), 124.6 (*C*Har.), 124.5 (*C*Har.), 70.6 (O*C*H_2), 60.4 (*C*), 42.3 (*C*H_2), 28.9 (3x*C*H_3), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2978, 1681, 1563, 1544, 1384, 1228, 1050, 816.
Mass (NH_3 ionisation)	380, 382, 383 (M^+) ; 324, 326, 328 (M^+-56).

II-17.



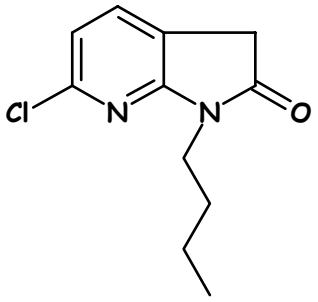
$C_{10}H_{11}ClN_2O_2S_2$

290.79 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid [(6-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl] ester ethyl ester II-17 : To a solution of 6-chloro-pyridin-2-ylamine (100 mg, 0.78 mmol) in toluene (8 mL) was added chloroacetyl chloride (0.17 mL, 2.15 mmol, 2.7 eq) and the solution was stirred at r.t. for 1 hour. When starting material was totally consumed, the crude mixture was neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was used without further purification in the next reaction.
To a solution of the residue in acetone (8 mL) under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (150 mg, 0.94 mmol, 1.2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hour. After consumption of all starting material, acetone was evaporated and the resulting mixture was diluted with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 8:2), to give compound **II-17** in **94 %** yield as a white solid.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.90 (brs, 1H, N*H*), 8.12 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 7.64 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz, 7.7 Hz), 7.05 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 4.63 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.07 (s, 2H, CH_2), 1.40 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	212.4 (*C*S), 166.0 (*C*O), 150.7 (*C*ar.), 148.9 (*C*ar.), 141.0 (*C*Har.), 120.2 (*C*Har.), 112.2 (*C*Har.), 71.4 (OCH_2), 40.2 (CH_2), 13.7 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	1700, 1572, 1518, 1436, 1392, 1159, 1049.
Mass (NH_3 ionisation)	291, 293 (MH^+).

II-20.



$C_{11}H_{13}ClN_2O$

224.69 g.mol^{-1}

1-Butyl-6-chloro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one II-20 was prepared according to Method II-3 using a solution of xanthate **II-11** (200 mg, 0.57 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL). Lauroyl peroxide (368 mg, 0.92 mmol, 1.6 eq) was then added portionwise (20 mol% per 90 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 65:45) to give compound **II-20** in **73 %** yield as pink crystals (mp = 58–62°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

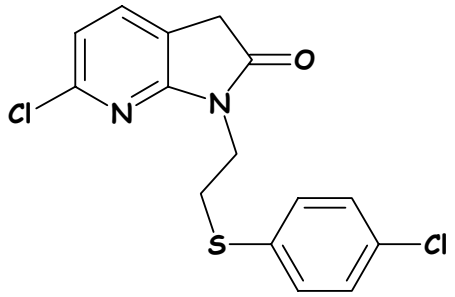
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.40 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 6.93 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 3.77 (t, 2H, NCH_2, *J*=7.4 Hz), 3.50 (s, 2H, COCH_2), 1.67 (sextuplet, 2H, CH_2, *J*=7.4 Hz), 1.35 (tt, 2H, CH_2, *J*=7.3 Hz, 7.4 Hz), 0.92 (t, 3H, CH_3, *J*=7.3 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	174.2 (N*C*O), 158.3 (*C*ar.), 149.1 (*C*ar.), 133.6 (*C*Har.), 117.3 (*C*ar.), 117.2 (*C*Har.), 39.2 (NCH_2), 34.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 20.1 (CH_2), 13.8 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2960, 1724, 1608, 1580, 1467, 1358, 1224, 1089, 898.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	58.80	5.83
Found (%)	58.67	5.68

Mass (NH_3 ionisation) 224, 226 (M^+).

II-21.



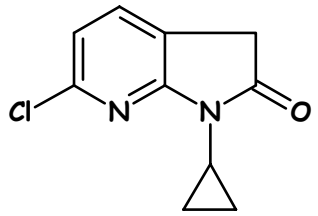
$C_{15}H_{12}Cl_2N_2OS$

339.25 g.mol^{-1}

6-Chloro-1-[2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-ethyl]-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one II-21 was prepared according to Method II-3 using a solution of xanthate **II-12** (160 mg, 0.35 mmol) in chlorobenzene (4 mL). Lauroyl peroxide (238 mg, 0.59 mmol, 1.7 eq) was then added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 2:8) to give compound **II-21** in **58 %** yield as a white solid.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.39–7.37 (m, 3H, C*H*ar.), 7.27–7.22 (m, 2H, C*H*ar.), 6.98 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.5 Hz), 4.02 (t, 2H, CH_2, *J*=7.1 Hz), 3.44 (s, 2H, CH_2), 3.27 (t, 2H, CH_2, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	174.0 (*C*O), 157.6 (*C*ar.), 149.2 (*C*ar.), 133.8 (*C*Har.), 133.7 (*C*ar.), 132.2 (*C*ar.), 130.6 (2x*C*Har.), 129.2 (2x*C*Har.), 117.6 (*C*Har.), 117.2 (*C*ar.), 38.9 (CH_2), 34.5 (CH_2), 30.4 (CH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	1729, 1609, 1582, 1466, 1359, 1093, 916, 889.

II-22.



$C_{10}H_9ClN_2O$

208.65 g.mol^{-1}

6-Chloro-1-cyclopropyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one II-22 was prepared according to Method II-3 using a solution of xanthate **II-13** (150 mg, 0.45 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL). Lauroyl peroxide (288 mg, 0.72 mmol, 1.6 eq) was then added portionwise (20 mol% per 90 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1) to give compound **II-22** in **57 %** yield as pink crystals (mp = 124–128°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.38 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 6.94 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 3.45 (s, 2H, CH_2), 2.76 (m, 1H, C*H*), 1.06–1.01 (m, 4H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	174.7 (N*C*O), 158.9 (*C*ar.), 149.2 (*C*ar.), 133.5 (*C*Har.), 117.4 (*C*Har.), 116.9 (*C*ar.), 34.4 (CH_2), 22.4 (N*C*H), 5.8 (2xCH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	1733, 1580, 1454, 1370, 1355, 1091.

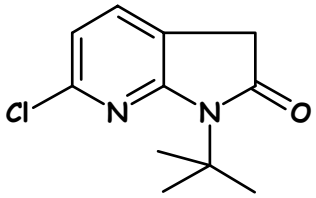
Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	57.57	4.35

	Found (%)	57.51	4.36

Mass (NH_3 ionisation) 209, 211 (MH^+).

II-23.



$C_{11}H_{13}ClN_2O$

224.69 g.mol^{-1}

1-*tert*-Butyl-6-chloro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one II-23 was prepared according to Method II-3 using a solution of xanthate **II-14** (216 mg, 0.62 mmol) in chlorobenzene (6.2 mL). Lauroyl peroxide (403 mg, 1.01 mmol, 1.6 eq) was then added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 3:2) to give compound **II-23** in **82 %** yield as red–orange crystals (mp = 76–80°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

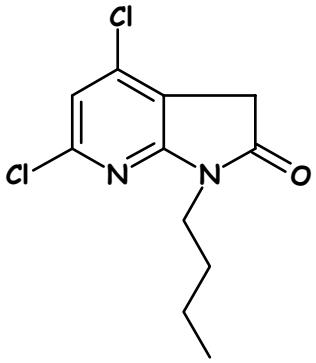
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.34 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 6.91 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 3.43 (s, 2H, CH_2), 1.76 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	174.9 (N*C*O), 159.6 (*C*ar.), 147.7 (*C*ar.), 132.9 (*C*Har.), 117.6 (*C*ar.), 116.6 (*C*Har.), 58.9 (*C*), 35.4 (CH_2), 28.6 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2984, 1727, 1614, 1577, 1426, 1418, 1346, 1301, 1265, 896.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	58.80	5.83
Found (%)	58.83	5.91

Mass (NH_3 ionisation) 225, 227 (MH^+)

II-24.



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O$

259.14 g.mol^{-1}

1-Butyl-4,6-dichloro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one II-24 was prepared according to Method II-3 using a solution of xanthate **II-15** (117 mg, 0.30 mmol) in 1,2-dichloroethane (6 mL). Lauroyl peroxide (225 mg, 0.56 mmol, 1.9 eq) was then added portionwise (20 mol% per 90 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 8:2) to give compound **II-24** in **78 %** yield as white crystals (mp = 81–85°C, recrystallized with heptane).

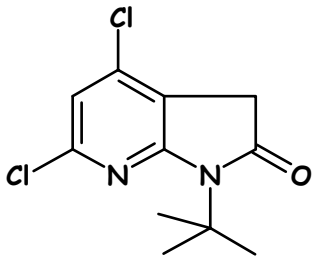
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	6.98 (s, 1H, C*H*ar.), 3.77 (t, 2H, NCH_2, *J*=7.3 Hz), 3.51 (s, 2H, COCH_2), 1.70–1.63 (m, 2H, CH_2), 1.42–1.31 (m, 2H, CH_2), 0.94 (t, 3H, CH_3, *J*=7.3 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	173.1 (N*C*O), 158.8 (*C*ar.), 149.9 (*C*ar.), 140.3 (*C*ar.), 117.4 (*C*Har.), 116.2 (*C*ar.), 39.7 (CO*C*H_2), 33.9 (N*C*H_2), 29.7 (*C*H_2), 20.1 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2990, 1732, 1606, 1571, 1465, 1437, 1315, 1295, 1272, 1087.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	50.99	4.67
Found (%)	50.75	4.72

Mass (NH_3 ionisation) 259, 261, 263 (M^+).

II-25.



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O$

259.14 g.mol^{-1}

1-*tert*-Butyl-4,6-dichloro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one II-25 was prepared according to Method II-3 using a solution of xanthate **II-16** (200 mg, 0.52 mmol) in chlorobenzene (6 mL). Lauroyl peroxide (347 mg, 0.87 mmol, 1.7 eq) was then added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether) to give compound **II-25** in **74 %** yield as white crystals (mp = 62–66°C, recrystallized with heptane).

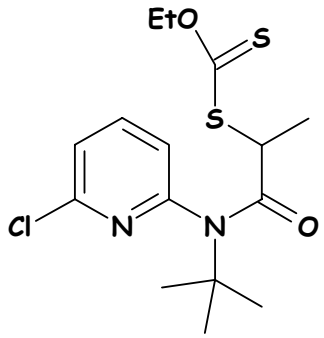
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	6.94 (s, 1H, C*H*ar.), 3.44 (s, 2H, CH_2), 1.74 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	173.8 (N*C*O), 160.2 (*C*ar.), 148.6 (*C*ar.), 139.7 (*C*ar.), 116.8 (*C*Har.), 116.6 (*C*ar.), 59.7 (*C*), 35.0 (*C*H_2), 28.8 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2929, 1725, 1610, 1566, 1426, 1408, 1202, 1087.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	50.99	4.67
Found (%)	51.02	4.77

Mass (NH_3 ionisation) 259, 261, 263 (M^+) ; 204, 206, 208 (M^+-55).

II-27.



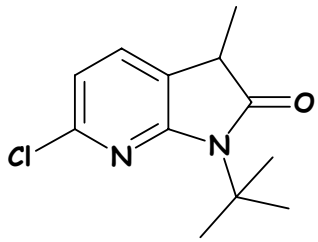
$C_{15}H_{21}ClN_2O_2S_2$

360.93 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {1-[*tert*-butyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-carbamoyl]-ethyl} ester ethyl ester II-27 : To a solution of compound **II-07** (700 mg, 3.79 mmol) and DMAP (900 mg, 7.37 mmol, 1.9 eq) in dichloromethane (20 mL) under argon, was added 2-bromopropionyl bromide (1.0 mL, 9.55 mmol, 2.5 eq). The solution was refluxed for 5 hours and then more 2-bromopropionyl bromide (0.29 mL, 2.77 mmol, 0.7 eq) was added. The solution was then refluxed for 2 days. The resulting mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude residue was then used without further purification in the next reaction.
To a solution of the residue in acetone (20 mL) under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (610 mg, 3.81 mmol, 1.0 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hour. After consumption of all starting material, acetone was evaporated and the resulting mixture was diluted with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 85:15) to give compound **II-27** in **21 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.72 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz, 7.6 Hz), 7.35 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 7.24 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 4.49 (m, 2H, OCH_2), 3.86 (q, 1H, C*H*, *J*=6.9 Hz), 1.43 (d, 3H, CH_3, *J*=6.9 Hz), 1.37 (s, 9H, CH_3), 1.32 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.3 (*C*S), 170.0 (*C*O), 154.0 (*C*ar.), 149.2 (*C*ar.), 140.2 (*C*Har.), 124.4 (*C*Har.), 123.9 (*C*Har.), 70.1 (O*C*H_2), 59.7 (*C*), 49.6 (*C*H), 28.8 (3x*C*H_3), 18.0 (*C*H_3), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2978, 2932, 1669, 1576, 1560, 1428, 1363, 1219, 1159, 1111, 1045, 1002, 804, 774, 739.
Mass (NH_3 ionisation)	360, 362 (M^+).

II-28.



$C_{12}H_{15}ClN_2O$

238.72 g.mol^{-1}

1-*tert*-Butyl-6-chloro-3-methyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one II-28 was prepared according to Method II-3 using a solution of xanthate **II-27** (280 mg, 0.77 mmol) in chlorobenzene (8 mL). Lauroyl peroxide (530 mg, 1.33 mmol, 1.7 eq) was then added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column

chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 7:3), to give compound **II-28** in **70 %** yield as white crystals (mp = 112–115°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

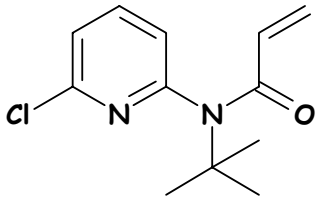
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.33 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 6.91 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 3.31 (q, 1H, C*H*, *J*=7.5 Hz), 1.75 (s, 9H, CH_3), 1.42 (d, 3H, CH_3, *J*=7.5 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	178.8 (*C*O), 158.7 (*C*ar.), 147.7 (*C*ar.), 132.3 (*C*Har.), 123.6 (*C*ar.), 116.7 (*C*Har.), 58.9 (*C*), 40.1 (*C*H), 28.8 (3x*C*H_3), 15.3 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3066, 2988, 1724, 1609, 1576, 1413, 1348, 1312, 1202, 1099, 988.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	60.38	6.33
Found (%)	60.31	6.36

Mass (NH_3 ionisation)	239, 241 (MH^+).

II-29.



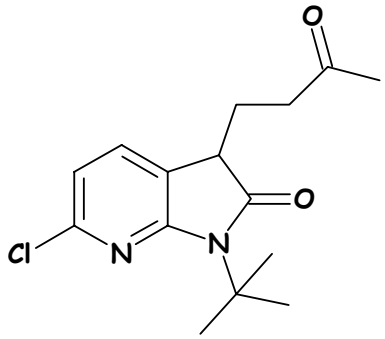
$C_{12}H_{15}ClN_2O$

238.72 g.mol^{-1}

***N-tert*-Butyl-*N*-(6-chloro-pyridin-2-yl)-acrylamide II-29** : To a solution of compound **II-07** (711 mg, 3.86 mmol) and DMAP (970 mg, 7.94 mmol, 2.05 eq) in dichloromethane (30 mL) under argon, was added acryloyl chloride (0.94 mL, 11.6 mmol, 3 eq). The solution was stirred at r.t. for 5 hours and then more acryloyl chloride (0.5 mL, 6.15 mmol, 1.6 eq) was added. The solution was stirred at r.t. overnight and then refluxed for 6 hours. More acryloyl chloride (1.0 mL, 12.3 mmol, 3.2 eq) was added and the solution was refluxed for 30 hours. The resulting mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude residue was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1), to give compound **II-29** in **74 %** yield as white crystals (mp = 35–41°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.74 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz, 7.9 Hz), 7.38 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 7.08 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 6.26 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.4 Hz, 16.6 Hz), 5.59 (dd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=10.3 Hz, 16.6 Hz), 5.40 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.5 Hz, 10.3 Hz), 1.45 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	165.6 (*C*O), 154.6 (*C*ar.), 150.5 (*C*ar.), 140.4 (*C*Har.), 130.7 (*C*Har.), 127.0 (*C*H=CH_2), 124.2 (*C*H_2=CH), 124.0 (*C*Har.), 59.2 (*C*), 28.8 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3053, 2987, 1663, 1577, 1559, 1428, 1404, 1329, 1282, 1194, 1160, 1058.
Mass (NH_3 ionisation)	239, 241 (MH^+).

II-31.



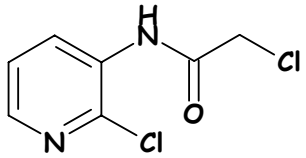
$C_{15}H_{19}ClN_2O_2$

294.78 g.mol^{-1}

1-*tert*-Butyl-6-chloro-3-(3-oxo-butyl)-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one II-31 was prepared according to Method II-2: the reaction was carried out with compound **II-29** (200 mg, 0.84 mmol) and the xanthate derivative (370 mg, 2.08 mmol, 2.5 eq) in 1,2-dichloroethane (1 mL). DLP (259 mg, 0.65 mmol, 0.77 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1), compound **II-31** was obtained in **20 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.36 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 6.93 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 3.35 (dd, 1H, C*H*, *J*=5.1 Hz, 7.2 Hz), 2.67 (ddd, 1H, CH_2, *J*=7.2 Hz, 8.9 Hz, 17.7 Hz), 2.46 (ddd, 1H, CH_2, *J*=5.1 Hz, 8.9 Hz, 17.7 Hz), 2.24 (m, 1H, CH_2), 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.00 (m, 1H, CH_2), 1.75 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	207.7 (*C*O), 177.8 (N*C*O), 159.0 (*C*ar.), 148.1 (*C*ar.), 132.8 (*C*Har.), 121.6 (*C*ar.), 116.9 (*C*Har.), 59.1 (*C*), 43.5 (*C*H), 39.0 (CH_2), 30.2 (CH_3), 28.8 (3xCH_3), 24.3 (CH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	2968, 2931, 1715, 1664, 1608, 1574, 1424, 1354, 1310, 1204, 1160, 1096, 990, 817.
Mass (NH_3 ionisation)	295, 297 (MH^+).
HRMS (EI+)	Calculated 294.11351 — Measured 294.11210

II-32.



$C_7H_6Cl_2N_2O$

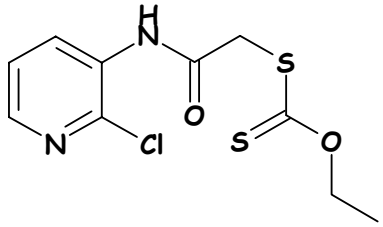
205.04 g.mol^{-1}

2-Chloro-*N*-(2-chloro-pyridin-3-yl)-acetamide II-32 : To a solution of 3-amino-2-chloropyridine (1.0 g, 7.81 mmol) in dichloromethane (70 mL) was added chloroacetyl chloride (0.75 mL, 9.41 mmol, 1.2 eq) and the solution was stirred at r.t. for 30 min. When starting material was totally consumed, the crude mixture was neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give compound **II-32** in **99 %** yield as a white solid which was used without further purification. From recristallization, white crystals were obtained (mp = 101–105°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.89 (brs, 1H, N*H*), 8.69 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 8.15 (brs, 1H, C*H*ar.), 7.27 (m, 1H, C*H*ar.), 4.22 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	164.6 (*C*O), 144.6 (*C*Har.), 140.4 (*C*ar.), 131.2 (*C*ar.), 128.9 (*C*Har.), 123.4 (*C*Har.), 43.0 (CH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3374, 3058, 1701, 1586, 1522, 1453, 1424, 1396, 1301, 1208, 1078.
Mass (NH_3 ionisation)	205, 207, 209 (M^+).

II-33.

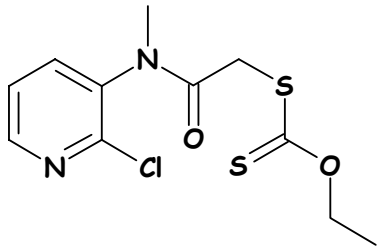


$C_{10}H_{11}ClN_2O_2S_2$
290.79 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid [(2-chloro-pyridin-3-ylcarbamoyl)-methyl] ester ethyl ester II-33 : To a solution of compound **II-32** (1.36 g, 6.65 mmol) in acetone (50 mL) under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (1.27 g, 7.93 mmol, 1.2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hour. After consumption of all starting material, acetone was evaporated and the resulting mixture was diluted with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give compound **II-33** in **quantitative** yield as a pink solid which was used without further purification. From recristallization, pink crystals were obtained (mp = 93–97°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.70 (brd, 1H, C*H*ar., *J*=8.0 Hz), 8.68 (brs, 1H, N*H*), 8.13 (brd, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz), 7.27 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz, 8.0 Hz), 4.72 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.08 (s, 2H, CH_2), 1.45 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	212.7 (*C*S), 166.3 (*C*O), 144.3 (*C*Har.), 140.3 (*C*ar.), 131.8 (*C*ar.), 129.1 (*C*Har.), 123.4 (*C*Har.), 71.8 (OCH_2), 40.3 (CH_2), 13.9 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3353, 3059, 3050, 1699, 1584, 1514, 1453, 1392, 1299, 1223, 1112, 1077, 1048.
Mass (NH_3 ionisation)	291, 293 (MH^+).

II-35.



$C_{11}H_{13}ClN_2O_2S_2$
304.82 g.mol^{-1}

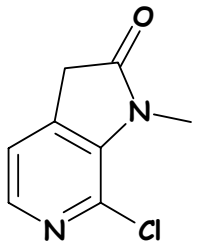
Dithiocarbonic acid {[(2-chloro-pyridin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester II-35 : To a solution of (2-chloro-pyridin-3-yl)-methyl-amine[168] (490 mg, 3.43 mmol) in dichloromethane (20 mL) was added chloroacetyl chloride (0.55 mL, 6.90 mmol, 2 eq) and the solution was stirred at r.t. until starting material was totally consumed. The crude mixture was then neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3,

[168] Zakrzewski, P.; Gowan, M.; Trimble, L. A.; Lau, C. K. *Synthesis*, **1999**, *11*, 1893-1902.

extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was used without further purification in the next reaction.
To as solution of the crude residue in acetone (35 mL) under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (856 mg, 5.35 mmol, 1.6 eq) and the solution was stirred at r.t. for 1 hour. After consumption of all starting material, acetone was evaporated and the resulting mixture was diluted with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 3:7), to afford compound **II-35** in **97 %** yield over 2 steps as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.43 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz), 7.82 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.40 (dd, 1H C*H*ar., *J*=4.7 Hz, 7.8 Hz), 4.53 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.75 (d, 1H, CH_2, *J*=15.7 Hz), 3.64 (d, 1H, CH_2, *J*=15.7 Hz), 3.22 (s, 3H, NCH_3), 1.33 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.2 (*C*S), 166.2 (*C*O), 150.3 (*C*ar.), 149.7 (*C*Har.), 138.9 (*C*Har.), 137.0 (*C*ar.), 123.9 (*C*Har.), 70.6 (OCH_2), 39.2 (CH_2), 36.4 (NCH_3), 13.7 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2980, 2936, 1674, 1560, 1455, 1407, 1361, 1224, 1145, 1112, 1048, 750.
Mass (NH_3 ionisation)	305, 307 (MH^+).

II-36.

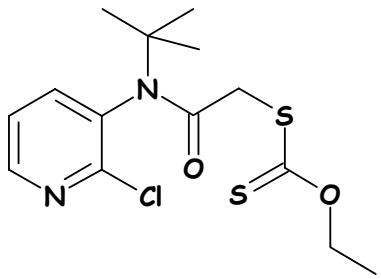


$C_8H_7ClN_2O_2$
182.61 g.mol^{-1}

7-Chloro-1-methyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-one II-36 was prepared according to Method II-3 using a solution of xanthate **II-35** (421 mg, 1.38 mmol) in chlorobenzene (14 mL). Lauroyl peroxide (685 mg, 1.72 mmol, 1.2 eq) was then added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 3:7) to give compound **II-36** in **39 %** yield as white crystals (mp = 152–155°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.10 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.6 Hz), 7.15 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.6 Hz), 3.56 (brs, 2H, CH_2), 3.55 (s, 3H, CH_3).		
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	173.6 (*C*O), 143.5 (*C*Har.), 139.1 (*C*ar.), 136.7 (*C*ar.), 131.6 (*C*ar.), 118.8 (*C*Har.), 35.6 (CH_2), 29.3 (CH_3).		
Infrared (ν, cm^{-1})	3063, 2986, 2954, 2927, 1728, 1676, 1563, 1469, 1428, 1411, 1359, 1299, 1232, 1186, 1113, 1049.		
Elemental analysis	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calculated (%)	52.62	3.86
	Found (%)	52.46	3.84
Mass (NH_3 ionisation)	183, 185 (MH^+).		

II-38.

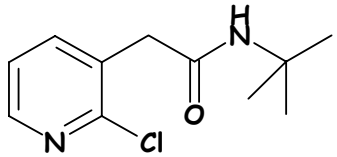


$C_{14}H_{19}ClN_2O_2S_2$
346.90 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(2-chloro-pyridin-3-yl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester II-38 was prepared according to Method II-1: The first reaction was carried out using a solution of *tert*-butyl-(2-chloro-pyridin-3-yl)-amine[169] (403 mg, 2.20 mmol) and *N*,*N*-dimethylaniline (1 mL, 7.89 mmol, 3.6 eq) in 1,2-dichloroethane (20 mL). Chloroacetyl chloride (0.50 mL, 6.27 mmol, 2.8 eq) was added and the solution was refluxed until starting material was totally consumed. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (870 mg, 5.44 mmol, 2.5 eq) in acetone (20 mL) to afford, after work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 7:3), **II-38** in **quantitative** yield over 2 steps as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.45 (dd, 1H, C*H*ar., J=1.8 Hz, 4.7 Hz), 7.76 (dd, 1H, C*H*ar., J=1.8 Hz, 7.8 Hz), 7.39 (dd, 1H, C*H*ar., J=4.7 Hz, 7.8 Hz), 4.56 (2xq, 2H, OCH_2, J=7.1 Hz), 3.56 (d, 1H, CH_2, J=16.0 Hz), 3.53 (d, 1H, CH_2, J=16.0 Hz), 1.42 (s, 9H, CH_3), 1.36 (t, 3H, CH_3, J=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.0 (*C*S), 165.4 (*C*O), 152.1 (*C*ar.), 149.6 (*C*Har.), 140.4 (*C*Har.), 136.2 (*C*ar.), 123.2 (*C*Har.), 70.6 (O*C*H_2), 61.0 (*C*), 42.0 (*C*H_2), 29.0 (3x*C*H_3), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2979, 2935, 1674, 1558, 1447, 1402, 1363, 1344, 1231, 1190, 1112, 1050, 757, 735.
Mass (NH_3 ionisation)	347, 349 (MH^+) ; 291, 293 (M^+-56).

II-39.



$C_{11}H_{15}ClN_2O$
226.71 g.mol^{-1}

***N*-*tert*-Butyl-2-(2-chloro-pyridin-3-yl)-acetamide II-39** was prepared according to Method II-3 using a solution of xanthate **II-38** (368 mg, 1.06 mmol) in octane (12 mL). Lauroyl peroxide (258 mg, 0.65 mmol, 0.6 eq) was then added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 3:7) to give compound **II-39** in **71 %** yield as white crystals. (mp = 140–142°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.28 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.7 Hz, 4.7 Hz), 7.69 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.7 Hz, 7.5 Hz), 7.21 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz, 7.5 Hz), 5.63 (brs, 1H, N*H*), 3.53 (s, 2H, CH_2), 1.31 (s, 9H, CH_3).

[169] Prepared according to a literature procedure : Morris, J.; Wishka, D. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2642.

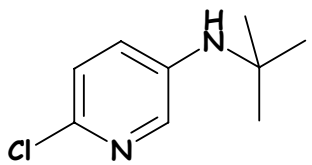
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	167.9 (*C*O), 151.3 (*C*ar.), 148.3 (*C*Har.), 140.2 (*C*Har.), 130.5 (*C*ar.), 122.9 (*C*Har.), 51.7 (*C*), 41.7 (CH_2), 28.7 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3666, 3430, 3049, 2969, 2930, 1674, 1583, 1566, 1513, 1453, 1409, 1366, 1335, 1222, 1075.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	58.28	6.67
Found (%)	58.38	6.71

Mass (NH_3 ionisation) 227, 229 (MH^+).

II-40.



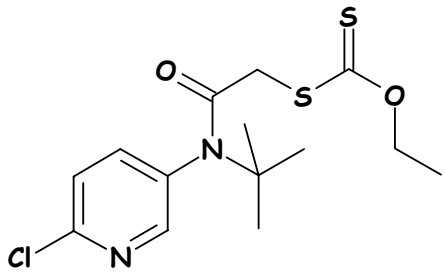
$C_9H_{13}ClN_2$

184.67 g.mol^{-1}

***tert*-Butyl-(6-chloro-pyridin-3-yl)-amine II-40** : To a stirred solution of 6-chloro-pyridin-3-ylamine[170] (215 mg, 1.68 mmol) in hexane (3 mL) at r.t. under argon, were successively added a few drops of distilled THF to dissolve the solid, *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (0.45 mL, 2.51 mmol, 1.5 eq.) and a few drops of $BF_3.OEt_2$. The reaction was stirred at r.t. overnight and monitored by TLC. More *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (0.15 mL, 0.83 mmol, 0.5 eq) and $BF_3.OEt_2$ (a few drops) were added again. The solution was stirred at r.t. for further 4 hours and then the solvent was evaporated in vacuo. The resulting crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 7:3), to give compound **II-40** in **60 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.81 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=0.5 Hz, 2.9 Hz), 7.04 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=0.5 Hz, 8.6 Hz), 6.99 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=2.9 Hz, 8.6 Hz), 3.64 (brs, 1H, N*H*), 1.30 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	142.2 (*C*ar.), 139.4 (*C*ar.), 137.8 (*C*Har.), 125.8 (*C*Har.), 123.7 (*C*Har.), 51.6 (*C*), 29.7 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3320, 2976, 2872, 1583, 1464, 1394, 1367, 1319, 1220, 1151, 1107, 1012, 823.
Mass (NH_3 ionisation)	185, 187 (MH^+).

II-41.



$C_{14}H_{19}ClN_2O_2S_2$

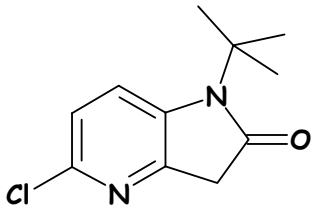
346.90 g.mol^{-1}

[170] Prepared according to a literature procedure : Zhang, B.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1676.

Dithiocarbonic acid {[tert-butyl-(6-chloro-pyridin-3-yl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester II-41 was prepared according to Method II-1: The first reaction was carried out using a solution of aminopyridine **II-40** (539 mg, 2.93 mmol) and *N*,*N*-dimethylaniline (1.12 mL, 8.83 mmol, 3.0 eq) in 1,2-dichloroethane (25 mL). Chloroacetyl chloride (0.6 mL, 7.53 mmol, 2.6 eq) was added and the solution was stirred at r.t. overnight. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (665 mg, 4.15 mmol, 1.4 eq) in acetone (25 mL) to afford after 2 hours of stirring, work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 7:3), compound **II-41** in **98 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.31 (d, 1H, C*H*ar., *J*=2.7 Hz), 7.60 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=2.7 Hz, 8.4 Hz), 7.44 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.4 Hz), 4.58 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.52 (d, 2H, CH_2, *J*=2.2 Hz), 1.39–1.36 (m, 3H, CH_3), 1.38 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.9 (*C*S), 165.9 (*C*O), 151.4 (*C*ar.), 150.6 (*C*Har.), 140.1 (*C*Har.), 137.0 (*C*ar.), 124.9 (*C*Har.), 70.7 (O*C*H_2), 60.1 (*C*), 42.8 (*C*H_2), 29.4 (3x*C*H_3), 13.9 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2978, 2935, 1682, 1667, 1455, 1367, 1289, 1229, 1192, 1109, 1054, 1023, 754, 739.
Mass (NH_3 ionisation)	346, 348 (M^+).

II-42.



$C_{11}H_{13}ClN_2O$

224.69 g.mol^{-1}

1-*tert*-Butyl-5-chloro-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-one II-42 was prepared according to Method II-3 using a solution of xanthate **II-41** (469 mg, 1.35 mmol) in chlorobenzene (14 mL). Lauroyl peroxide (618 mg, 1.55 mmol, 1.15 eq) was added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 65:35), to give compound **II-42** in **52 %** yield as white crystals (mp = 169–173°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.44 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.6 Hz), 7.14 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.6 Hz), 3.60 (s, 2H, CH_2), 1.70 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	173.2 (*C*O), 148.4 (*C*ar.), 143.4 (*C*ar.), 139.6 (*C*ar.), 122.0 (*C*Har.), 121.1 (*C*Har.), 58.5 (*C*), 38.8 (*C*H_2), 29.0 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2981, 1724, 1416, 1284, 1224, 1167.

Elemental analysis

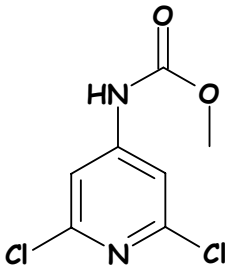
Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	58.80	5.83
Found (%)	58.92	5.99

Mass (NH_3 ionisation) 225, 227 (MH^+).

HRMS (EI+)

Calculated	Measured
224.07165	224.07244

II-44.



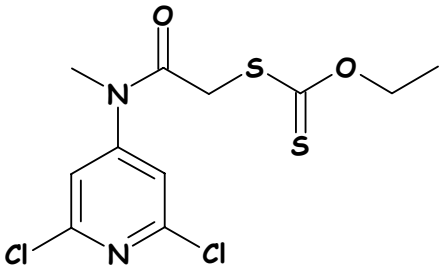
$C_7H_6Cl_2N_2O_2$

221.04 g.mol^{-1}

(2,6-Dichloro-pyridin-4-yl)-carbamic acid methyl ester II-44 was prepared according to a literature procedure[171] starting from 2,6-dichloro-pyridin-4-ylamine. After work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 8:2), compound **II-44** was obtained in **69 %** yield as a white solid.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.97 (brs, 1H, N*H*), 7.42 (s, 2H, C*H*ar.), 3.79 (s, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	153.3 (*C*O), 151.1 (2x*C*ar.), 149.5 (*C*ar.), 111.3 (2x*C*Har.), 53.2 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3410, 3048, 1755, 1574, 1506, 1375, 1213, 1166, 942.
Mass (NH_3 ionisation)	220, 222, 224 (M^+).

II-45.



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_2S_2$

339.26 g.mol^{-1}

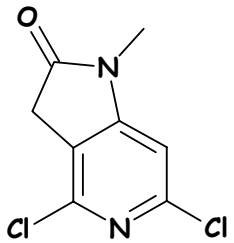
Dithiocarbonic acid {[(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-methyl-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester II-45 : To a solution of compound **II-44** (300 mg, 1.36 mmol) in dry THF (14 mL) under argon, was added at 0°C $LiAlH_4$ (250 mg, 6.59 mmol, 4.8 eq) and the solution was refluxed for 30 min. The crude mixture was then cooled to r.t , 5 mL of THF and 5 mL of water were added, followed by 5 mL of a NaOH solution (10%). The crude mixture was then filtered and the solution was treated with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give the (2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-methyl-amine. The residue was used without further purification in the next reaction.
The xanthate derivative was prepared according to Method II-1: The first reaction was carried out using a solution of the residue and *N*,*N*-dimethylaniline (0.42 mL, 3.31 mmol, 2.4 eq) in 1,2-dichloroethane (12 mL). Chloroacetyl chloride (0.18 mL, 2.26 mmol, 1.6 eq) was added and the solution was refluxed for 45 min. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (338 mg, 2.11 mmol, 1.6 eq) in acetone (15 mL) to afford, after work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1) compound **II-45** in **83 %** yield (over 3 steps) as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) 7.29 (s, 2H, C*H*ar.), 4.61 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.06 (s, 2H, CH_2), 3.41

[171] Tanga, M. J.; Bupp, J. E.; Tochimoto, T. K. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 717.

$CDCl_3$, 400 MHz	(s, 3H, NC*H*$_3$), 1.39 (t, 3H, C*H*$_3$, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.1 (*C*S), 166.5 (*C*O), 154.1 (*C*ar.), 151.4 (2x*C*ar.), 119.4 (2x*C*Har.), 71.1 (O*C*H$_2$), 39.9 (*C*H$_2$), 37.4 (N*C*H$_3$), 13.8 (*C*H$_3$).
Infrared (ν, cm^{-1})	3078, 2985, 1684, 1576, 1540, 1424, 1347, 1231, 1173, 1095, 1047, 815.
Mass (NH_3 ionisation)	339, 341, 343 (M^+).
HRMS (EI+)	Calculated 337.97174 / Measured 337.97183

II-46.



$C_8H_6Cl_2N_2O$

217.06 $g.mol^{-1}$

4,6-Dichloro-1-methyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-2-one II-46 was prepared according to Method II-3 using a solution of xanthate **II-45** (365 mg, 1.07 mmol) in chlorobenzene (10 mL). Lauroyl peroxide (612 mg, 1.54 mmol, 1.44 eq) was added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 6:4), to give compound **II-46** in **67 %** yield as white crystals (mp = 122–126°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^1H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	6.75 (s, 1H, C*H*ar.), 3.50 (s, 2H, C*H*$_2$), 3.19 (s, 3H, C*H*$_3$).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	173.4 (*C*O), 156.0 (*C*ar.), 150.2 (*C*ar.), 144.3 (*C*ar.), 117.6 (*C*ar.), 103.4 (*C*Har.), 33.7 (*C*H$_2$), 26.9 (N*C*H$_3$).
Infrared (ν, cm^{-1})	2930, 1741, 1606, 1576, 1495, 1221, 1085, 952.
Mass (NH_3 ionisation)	217, 219, 221 (M^+).
HRMS (EI+)	Calculated 215.98573 / Measured 215.98613

Chapitre III

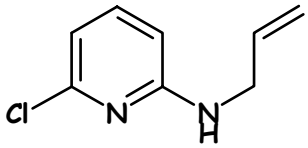
Method III-1 : General procedure for the radical intermolecular addition

The olefin and the xanthate derivative were dissolved in 1,2-dichloroethane and the solution was refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added (5 mol%) to the refluxing solution, followed by additional portions (2.5 mol% every 90 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed, the crude mixture was cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography to give the adduct compound.

Method III-2 : General procedure for the radical intramolecular cyclization

The xanthate derivative was dissolved in chlorobenzene and the solution was refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added to the refluxing solution by portions (20 mol% every 20 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed the crude mixture was cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography to give the cyclized compound.

III-01.



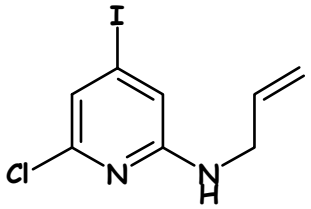
$C_8H_9ClN_2$

168.63 g.mol^{-1}

Allyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amine III-01 was prepared by heating a mixture of 2,6-dichloropyridine (1.62 g, 10.9 mmol) and allylamine (5 mL, 66.6 mmol, 6.1 eq) in a sealed tube at 140 °C for 22 hours. The amine was then evaporated in vacuo. The crude mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give compound **III-01** in **98 %** yield as a yellow oil which was used without further purification.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.32 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=7.5 Hz, 8.2 Hz), 6.54 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.5 Hz), 6.23 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 5.87 (tdd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=5.5 Hz, 10.3 Hz, 17.2 Hz), 5.28 (brs, 1H, N*H*), 5.23 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.5 Hz, 17.2 Hz), 5.13 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.5 Hz, 10.3 Hz), 3.89 (t, 2H, NCH_2, *J*=5.5 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	158.8 (*C*ar.), 149.4 (*C*ar.), 139.8 (*C*H=CH_2), 134.3 (*C*Har.), 116.2 (CH_2=CH), 111.9 (*C*Har.), 104.2 (*C*Har.), 44.6 (N*C*H_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3496, 3110, 2925, 1597, 1432, 1413, 1184, 931.
Mass (NH_3 ionisation)	168, 170 (M^+).

III-02.



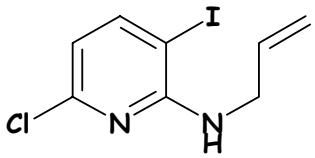
$C_8H_8ClIN_2$

294.52 g.mol^{-1}

Allyl-(6-chloro-4-iodo-pyridin-2-yl)-amine III-02 was prepared by refluxing for 7 hours a mixture of 2,6-dichloro-4-iodo-pyridine[172] (504 mg, 1.83 mmol) and allylamine (2.3 mL, 30.6 mmol, 16.7 eq). After cooling to r.t., the amine was then evaporated in vacuo. The crude mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 10:0 to 85:15) to give compound **III-02** in **63 %** yield as white crystals (mp = 73–78°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	6.96 (s, 1H, C*H*ar.), 6.64 (s, 1H, C*H*ar.), 5.89 (tdd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=5.2 Hz, 10.4 Hz, 16.9 Hz), 5.24 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.1 Hz, 10.4 Hz), 5.22 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.1 Hz, 16.9 Hz), 4.88 (s, 1H, N*H*), 3.89 (t, 2H, NCH_2, *J*=5.2 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	158.5 (*C*ar.), 149.7 (*C*ar.), 133.7 (*C*H=CH_2), 120.5 (*C*Har.), 116.8 (CH_2=CH), 113.2 (*C*Har.), 107.1 (*C*ar.), 44.6 (N*C*H_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3433, 3062, 1575, 1540, 1492, 1424, 1284.
Mass (NH_3 ionisation)	294, 296 (M^+).

III-03.



$C_8H_8ICl N_2$

293.94 g.mol^{-1}

Allyl-(6-chloro-3-iodo-pyridin-2-yl)-amine III-03 was prepared by heating a mixture of 2,6-dichloro-3-iodo-pyridine[172] (1.06 g, 3.85 mmol) and allylamine (1.4 mL, 18.6 mmol, 4.8 eq) in a sealed tube at 140°C for 15 hours. After cooling to r.t., the amine was then evaporated in vacuo. The crude mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–dichloromethane, 10:0 to 8:2) to give compound **III-03** in **39 %** yield as a yellow oil.

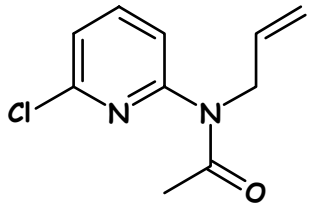
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.70 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 6.37 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 5.98 (dtd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=5.5 Hz, 10.4 Hz, 16.9 Hz), 5.26 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.4 Hz, 17.2 Hz), 5.17 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.1 Hz, 10.4 Hz), 5.07 (brs, 1H, N*H*), 4.09 (t, 2H, CH_2, *J*=5.5 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	156.0 (*C*ar.), 150.0 (*C*ar.), 148.1 (CHar.), 134.5 (*C*H=CH_2), 116.3 (CH=*C*H_2), 113.5 (CHar.), 76.2 (*C*ar.), 44.7 (N*C*H_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3412, 3081, 2915, 1571, 1495, 1394, 1335, 1282, 1147, 1107, 997, 924, 791,

[172] Prepared according to a literature procedure: Marzi, E.; Bigi, A.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *7*, 1371.

741.

Mass (NH_3 ionisation) 294, 296 (MH^+).

III-04.



$C_{10}H_{11}ClN_2O$

210.66 g.mol^{-1}

***N*-Allyl-*N*-(6-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide III-04** : To a solution of aminopyridine **III-01** (976 mg, 5.78 mmol) and DMAP (2.12 g, 17.4 mmol, 3 eq) in dichloromethane (50 mL) was added acetyl chloride (1.65 mL, 23.2 mmol, 4 eq). The solution was stirred under argon at r.t. for 2 hours. When starting material was totally consumed, the crude mixture was neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 2:3) to give compound **III-04** in **88 %** yield as a colourless oil.

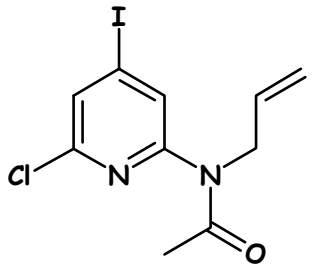
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz 7.66 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 7.29 (brs, 1H, C*H*ar.), 7.16 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 5.84 (m, 1H, C*H*=CH_2), 5.13–5.08 (m, 2H, CH=CH_2), 4.47 (d, 2H, NCH_2, *J*=5.4 Hz), 2.13 (s, 3H, COCH_3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz 170.4 (N*C*O), 154.6 (*C*ar.), 149.7 (*C*ar.), 140.3 (CHar.), 133.1 (*C*Har.), 121.9 (CHar.), 119.0 (*C*H=CH_2), 117.2 (CH_2=CH), 50.2 (N*C*H_2), 23.5 (*C*H_3).

Infrared (ν, cm^{-1}) 3081, 1673, 1580, 1562, 1434, 1377, 1231, 1165, 986, 797.

Mass (NH_3 ionisation) 211, 213 (MH^+) ; 228, 231 (M^++NH_4^+).

III-05.



$C_{10}H_{10}ClIN_2O$

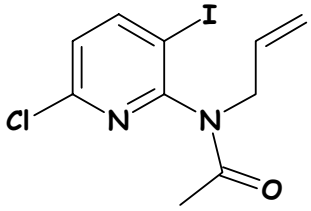
336.56 g.mol^{-1}

***N*-Allyl-*N*-(6-chloro-4-iodo-pyridin-2-yl)-acetamide III-05** : To a solution of aminopyridine **III-02** (340 mg, 1.16 mmol) and DMAP (286 mg, 2.34 mmol, 2.0 eq) in dichloromethane (11 mL) was added acetyl chloride (0.4 mL, 5.62 mmol, 4.9 eq) and the solution was stirred at r.t. for 4 hours. When starting material was totally consumed, the crude mixture was neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with diethyl ether, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 10:0 to 9:1) to give compound **III-05** in **98 %** yield as a white solid.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz 7.83 (brs, 1H, C*H*ar.), 7.54 (s, 1H, C*H*ar.), 5.87 (tdd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=5.3 Hz, 10.5 Hz, 17.1 Hz), 5.16 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.2 Hz, 10.5 Hz), 5.14 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.2 Hz, 17.1 Hz), 4.50 (d, 2H, NCH_2, *J*=5.3 Hz), 2.22 (s, 3H, COCH_3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	170.6 (N*C*O), 154.1 (*C*ar.), 149.3 (*C*ar.), 132.8 (*C*H=CH_2), 129.6 (*C*Har.), 127.2 (*C*Har.), 117.2 (CH_2=*C*H), 107.3 (*C*ar.), 50.0 (N*C*H_2), 23.7 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	1677, 1556, 1437, 1382, 1230, 1168.
Mass (NH_3 ionisation)	336 (M^+).
HRMS (EI+)	Calculated 335.95264 / Measured 335.95221

III-06.



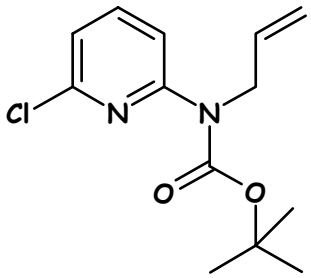
$C_{10}H_{10}IClN_2O$

335.95 g.mol^{-1}

***N*-Allyl-*N*-(6-chloro-3-iodo-pyridin-2-yl)-acetamide III-06** : To a solution of aminopyridine **III-03** (442 mg, 1.50 mmol) and DMAP (350 mg, 2.86 mmol, 1.9 eq) in dichloromethane (15 mL) was added acetyl chloride (1.27 mL, 17.9 mmol, 12 eq), and the solution was stirred at r.t. for 16 hours then refluxed for 3 hours. When starting material was totally consumed, the crude mixture was cooled to r.t., neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1) to give compound **III-06** in **94 %** yield as a colourless oil. (mixture of rotamers)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.16 (8.08) (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 7.09 (7.00) (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 5.89 (tdd, 1H, C*H*=CH_2, *J* =6.6 Hz, 10.1 Hz, 17.1 Hz), 5.11 (5.28) (dd, 1H, CH=C*H*$_2$, *J*=1.0 Hz, 17.1 Hz), 5.06 (5.19) (d, 1H, CH=C*H*$_2$, *J*=10.1 Hz), 4.46 (4.21) (brs, 2H, C*H*$_2$), 1.87 (2.26) (s, 3H, C*H*$_3$).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	169.2 (*C*O), 156.3 (*C*ar.), 150.9 (*C*Har.), 150.8 (*C*ar.), 132.3 (*C*H=CH_2), 125.5 (CHar.), 119.0 (CH=*C*H_2), 94.0 (*C*ar.), 50.4 (*C*H_2), 23.0 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3051, 2926, 1682, 1650, 1547, 1415, 1343, 1323, 1277, 1238, 1151, 1006, 980, 926, 825.
Mass (NH_3 ionisation)	336, 338 (M^+).

III-07.



$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$

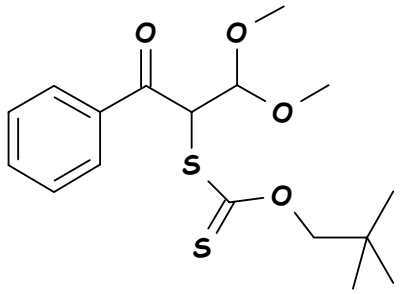
268.75 g.mol^{-1}

Allyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester III-07 : To a solution of aminopyridine **III-01** (500 mg, 2.96 mmol) and DMAP (363 mg, 2.97 mmol, 1 eq) in 1,2-dichloroethane (10 mL) was added Boc anhydride (2.01 g, 9.23 mmol, 3.1 eq). The solution was then refluxed under argon for 7 hours. More Boc

anhydride was added (700 mg, 3.20 mmol, 1.1 eq) and the solution was further refluxed for an additionnal hour. The crude mixture was then cooled to r.t., treated with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 10:0 to 95:5) to give compound **III-07** in **86 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.68 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.1 Hz), 7.55 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz, 8.1 Hz), 6.99 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 5.93 (tdd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=5.6 Hz, 10.3 Hz, 17.2 Hz), 5.16 (m, 1H, CH=CH_2), 5.10 (m, 1H, CH=CH_2), 4.54 (d, 2H, CH_2, *J*=5.6 Hz), 1.50 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	154.1 (*C*O), 153.7 (*C*ar.), 148.5 (*C*ar.), 139.4 (*C*Har.), 134.1 (*C*H=CH_2), 119.0 (*C*Har.), 117.0 (*C*Har.), 116.4 (CH_2=CH), 81.7 (*C*), 48.9 (CH_2), 28.2 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2975, 2934, 1714, 1583, 1562, 1434, 1368, 1291, 1239, 1144, 982, 854, 792.
Mass (NH_3 ionisation)	269, 271 (MH^+).

III-08.



$C_{17}H_{24}O_4S_2$

356.51 g.mol^{-1}

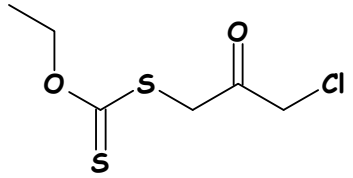
Dithiocarbonic acid (1-dimethoxymethyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl) ester (2,2-dimethyl-propyl) ester III-08 : To a solution of 3,3-Dimethoxy-1-phenyl-propan-1-one[173] (1.52 g, 7.81 mmol) in CCl_4 (4 mL) under argon, was added bromine (0.36 mL, 6.98 mmol, 0.9 eq) at 0°C. When the solution became colourless (after 15 min at r.t.), methanol (2 mL) was added. The solution was then stirred overnight before being extracted with petroleum ether and dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in acetone (10 mL) and the crude mixture was stirred under argon at r.t. for 15 min. To this solution sodium *O*-neopentyl xanthate (1.48 g, 7.95 mmol, 1.01 eq) was added and the mixture was stirred until consumption of all starting material. The solvent was then evaporated in vacuo and the residue was treated with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 98:2) to give compound **III-08** in **42 %** yield (over 2 steps) as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.08 (d, 2H, C*H*ar., *J*=7.2 Hz), 7.60 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.4 Hz), 7.50–7.46 (m, 2H, C*H*ar.), 5.84 (d, 1H, C*H*$(OMe)_2$, *J*=7.1 Hz), 4.85 (d, 1H, SC*H*, *J*=7.1 Hz), 4.27 (d, 1H, OCH_2, *J*=10.4 Hz), 4.22 (d, 1H, OCH_2, *J*=10.4 Hz), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 0.99 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	212.6 (*C*S), 195.0 (*C*O), 136.2 (*C*ar.), 133.8 (*C*Har.), 129.1 (2x*C*Har.), 128.8 (2x*C*Har.), 104.6 (*C*H$(OMe)_2$), 84.3 (CH_2), 56.4 (2xOCH_3), 55.2 (S*C*H), 31.9 (*C*), 26.5 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2959, 2872, 1682, 1597, 1467, 1448, 1367, 1292, 1274, 1231, 1118, 1062, 1028, 813, 737, 691.

[173] Prepared according to a literature procedure: Royals, E. E.; Brannock, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2050.

Mass (NH_3 ionisation) 324 (M^+-32).

III-09.



$C_6H_9ClO_2S_2$
212.72 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid (3-chloro-2-oxo-propyl) ester ethyl ester III-09 : To a solution of potassium *O*-ethyl xanthate (1.21 g, 7.54 mmol) in water (10 mL) under argon at 0°C, was added portionwise 1,3-dichloro-propan-2-one (957 mg, 7.53 mmol, 0.99 eq). The solution was stirred for 1 hour at 0°C and then filtered. The solid was then washed with water and dried to give compound **III-09** in **72 %** yield as a white solid. This compound was used without further purification in the next reactions.
Recrystallization[174] from petroleum ether–ethyl acetate gave white crystals, mp = 49–50°C.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz 4.64 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.32 (s, 2H, CH_2), 4.16 (s, 2H, CH_2), 1.44 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz 212.8 (*C*S), 195.8 (*C*O), 71.3 (O*C*H_2), 48.0 (*C*H_2), 42.9 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3).

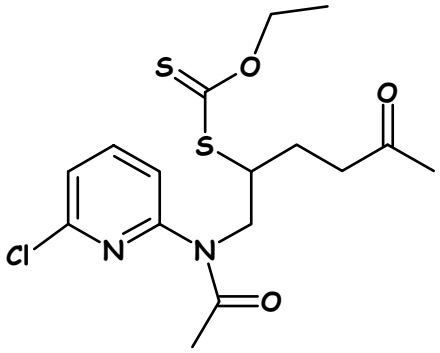
Infrared (ν, cm^{-1}) 2987, 2939, 2899, 1738, 1365, 1232, 1113, 1058.

Mass (NH_3 ionisation) 213 (MH^+).

HRMS (EI+)

Calculated	Measured
211.97326	211.97334

III-14.



$C_{16}H_{21}ClN_2O_3S_2$
388.94 g.mol^{-1}

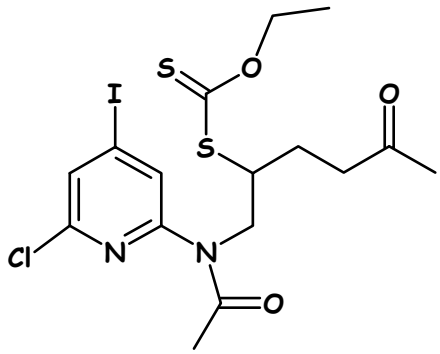
Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-4-oxo-pentyl) ester ethyl ester III-14 was prepared according to Method III-1: the reaction was carried out with compound **III-04** (260 mg, 1.23 mmol) and the xanthate derivative (435 mg, 2.44 mmol, 2.0 eq) in 1,2-dichloroethane (1 mL). DLP (169 mg, 0.42 mmol, 0.34 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:4), compound **III-14** was obtained in **84 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) 7.73 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.28 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.26 (d, 1H,

[174] Performed by Camilla Corsi in the laboratory.

$CDCl_3$, 400 MHz	C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 4.54 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.30 (dd, 1H, NCH_2, *J*=7.7 Hz, 14.2 Hz), 3.96 (dd, 1H, NCH_2, *J*=7.2 Hz, 14.2 Hz), 3.83 (m, 1H, SC*H*), 2.64–2.59 (m, 2H, CH_2), 2.15 (m, 1H, CH_2), 2.10 (s, 3H, COCH_3), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 1.76 (m, 1H, CH_2), 1.33 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.1 (*C*S), 207.5 (*C*O), 170.4 (N*C*O), 154.6 (*C*ar.), 150.3 (*C*ar.), 140.6 (*C*Har.), 122.9 (*C*Har.), 120.6 (*C*Har.), 70.2 (O*C*H_2), 49.9 (N*C*H_2), 49.3 (*C*HS), 40.3 (*C*H_2), 30.1 (*C*H_3), 24.9 (*C*H_2), 23.2 (*C*H_3), 13.7 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2983, 1715, 1673, 1579, 1563, 1435, 1377, 1292, 1224, 1047, 737.
Mass (NH_3 ionisation)	389, 391 (M^+) ; 269, 271 (M^+-120).

III-15.



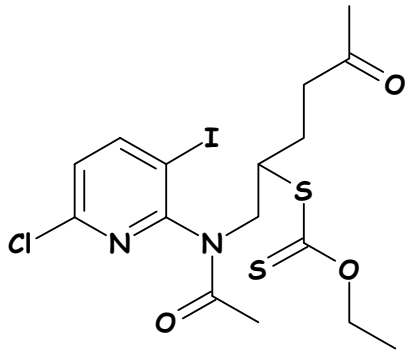
$C_{16}H_{20}ClIN_2O_3S_2$

514.83 $g.mol^{-1}$

Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(6-chloro-4-iodo-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-4-oxo-pentyl) ester ethyl ester III-15 was prepared according to Method III-1: The reaction was carried out with compound **III-05** (330 mg, 0.98 mmol) and the xanthate derivative (440 mg, 2.47 mmol, 2.5 eq) in 1,2-dichloroethane (1 mL). DLP (553 mg, 1.39 mmol, 1.41 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 4:6), compound **III-15** was obtained in **42 %** yield as a pale yellow foam.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.66 (s, 1H, C*H*ar.), 7.61 (s, 1H, C*H*ar.), 4.57 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.28 (dd, 1H, NCH_2, *J*=7.1 Hz, 14.3 Hz), 3.96 (dd, 1H, NCH_2, *J*=7.9 Hz, 14.2 Hz), 3.83 (m, 1H, SC*H*), 2.65–2.56 (m, 2H, CH_2), 2.09 (m, 1H, CH_2), 2.11 (s, 6H, CH_3), 1.75 (m, 1H, CH_2), 1.37 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.2 (*C*S), 207.4 (*C*O), 170.4 (N*C*O), 154.5 (*C*ar.), 150.0 (*C*ar.), 130.8 (*C*Har.), 129.1 (*C*Har.), 107.6 (*C*ar.), 70.3 (O*C*H_2), 50.1 (N*C*H_2), 49.6 (S*C*H), 40.3 (*C*H_2), 30.1 (CO*C*H_3), 25.0 (*C*H_2), 23.4 (CO*C*H_3), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3064, 2930, 1716, 1674, 1557, 1420, 1373, 1286, 1219, 1162, 1111, 1043, 736.
Mass (NH_3 ionisation)	516, 518 (MH^+) ; 388, 390 (M^+-127).

III-16.



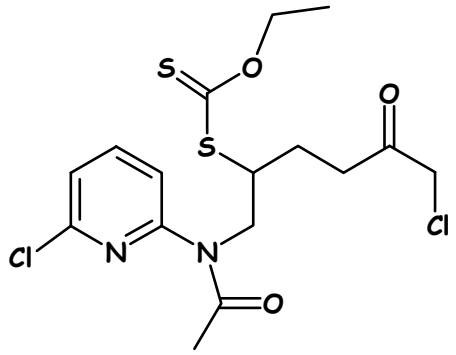
$C_{16}H_{20}IClN_2O_3S_2$

514.83 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(6-chloro-3-iodo-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-4-oxo-pentyl) ester ethyl ester III-16 was prepared according to Method III-1: The reaction was carried out with compound **III-06** (203 mg, 0.60 mmol) and the xanthate derivative (322 mg, 1.81 mmol, 3.0 eq) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL). DLP (70 mg, 0.18 mmol, 0.3 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 4:6), compound **III-16** was obtained in **95 %** yield as a colourless oil. (mixture of rotamers)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.16 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 7.11 (m, 1H, C*H*ar.), 4.51–4.41 (m, 2H, OCH_2), 3.94 (m, 1H, NCH_2), 3.66 (m, 1H, SC*H*), 3.33 (dd, 1H, NCH_2, *J*=4.2 Hz, 14.0 Hz), 2.72–2.44 (m, 2H, CH_2), 2.18 (m, 1H, CH_2), 2.09 (2.07) (s, 3H, CH_3), 1.87 (m, 1H, CH_2), 1.80 (1.84) (s, 3H, CH_3), 1.33–1.22 (m, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	212.9 (*C*S), 207.5 (*C*O), 169.5 (169.7) (N*C*O), 155.3 (156.1) (*C*ar.), 150.9 (151.0) (*C*Har.), 150.5 (*C*ar.), 125.7 (125.5) (CHar.), 93.2 (94.0) (*C*ar.), 70.0 (O*C*H_2), 48.7 (50.7) (N*C*H_2), 48.2 (48.9) (S*C*H), 40.7 (40.6) (*C*H_2), 29.9 (*C*H_3), 24.1 (25.4) (*C*H_2), 22.7 (22.8) (*C*H_3), 13.6 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2982, 2932, 1718, 1676, 1543, 1420, 1381, 1282, 1222, 1151, 1111, 1045, 1006, 827, 735.
Mass (NH_3 ionisation)	515, 517 (MH^+).

III-17.



$C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3S_2$

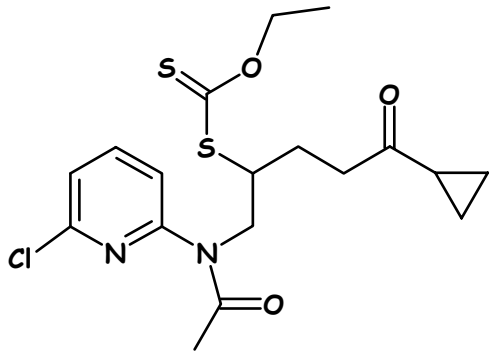
423.38 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-5-chloro-4-oxo-pentyl) ester ethyl ester III-17 was prepared according to Method III-1: the reaction was carried out with compound **III-04** (254 mg, 1.20 mmol) and the xanthate derivative (850 mg, 4.0 mmol, 3.3 eq) in 1,2-dichloroethane (2 mL). DLP (660 mg, 1.66 mmol, 1.38 eq) was added in portions until the disappearance of the starting

material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:4), compound **III-17** was obtained in **44 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.72 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.25 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.23 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 4.51 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.27 (dd, 1H, NCH_2, *J*=7.8 Hz, 14.3 Hz), 4.06 (s, 2H, CH_2Cl), 3.93 (dd, 1H, NCH_2, *J*=6.8 Hz, 14.3 Hz), 3.80 (m, 1H, SC*H*), 2.75–2.72 (m, 2H, CH_2), 2.14 (m, 1H, CH_2), 2.00 (s, 3H, CH_3), 1.79 (m, 1H, CH_2), 1.32 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	212.7 (*C*S), 201.5 (*C*O), 170.4 (N*C*O), 154.5 (*C*ar.), 150.2 (*C*ar.), 140.7 (*C*Har.), 122.9 (*C*Har.), 120.5 (*C*Har.), 70.3 (O*C*H_2), 49.8 (N*C*H_2), 49.0 (S*C*H), 48.2 (*C*H_2Cl), 36.6 (*C*H_2), 24.8 (*C*H_2), 23.1 (*C*H_3), 13.7 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2933, 1734, 1670, 1579, 1563, 1436, 1380, 1294, 1222, 1047, 733.
Mass (NH_3 ionisation)	424, 426, 428 (MH^+) ; 301, 303, 305 (M^+-122).

III-18.



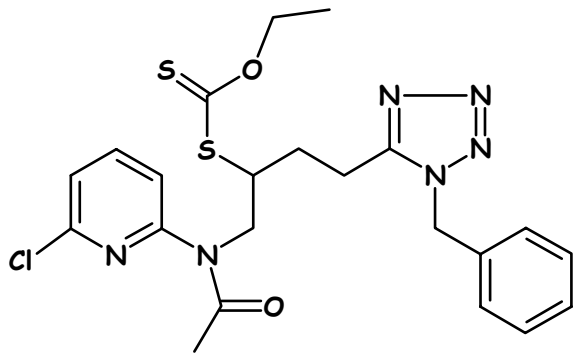
$C_{18}H_{23}ClN_2O_3S_2$

414.98 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-4-cyclopropyl-4-oxo-butyl) ester ethyl ester III-18 was prepared according to Method III-1: The reaction was carried out with compound **III-04** (202 mg, 0.96 mmol) and the xanthate derivative (460 mg, 2.25 mmol, 2.3 eq) in 1,2-dichloroethane (1 mL). DLP (274 mg, 0.69 mmol, 0.71 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:4), compound **III-18** was obtained in **77 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.74 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.29 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.28 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 4.55 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.32 (dd, 1H, NCH_2, *J*=7.6 Hz, 14.1 Hz), 3.99 (dd, 1H, NCH_2, *J*=7.3 Hz, 14.1 Hz), 3.85 (m, 1H, SC*H*), 2.78–2.71 (m, 2H, CH_2), 2.16 (m, 1H, CH_2), 2.06 (s, 3H, CH_3), 1.89 (m, 1H, COC*H*), 1.80 (m, 1H, CH_2), 1.36 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.00–0.97 (m, 2H, CH_2), 0.88–0.83 (m, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.1 (*C*S), 209.6 (*C*O), 170.4 (N*C*O), 154.7 (*C*ar.), 150.2 (*C*ar.), 140.6 (*C*Har.), 122.8 (*C*Har.), 120.7 (*C*Har.), 70.2 (O*C*H_2), 50.0 (N*C*H_2), 49.4 (S*C*H), 40.1 (*C*H_2), 25.2 (*C*H_2), 23.2 (*C*H_3), 20.7 (*C*H), 13.7 (*C*H_3), 10.9 (2x*C*H_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	2933, 1715, 1673, 1579, 1562, 1435, 1384, 1294, 1219, 1046, 806.
Mass (NH_3 ionisation)	415, 417 (M^+) ; 388, 390 (M^+-27) ; 291, 293 (M^+-124).

III-19.



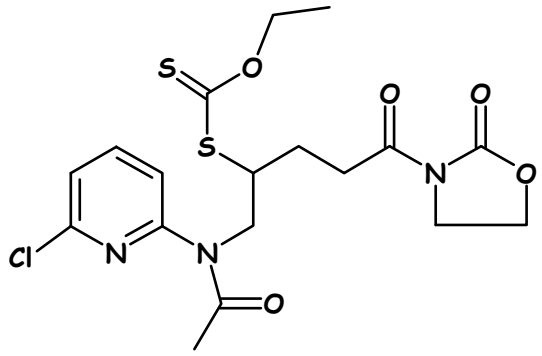
$C_{22}H_{25}ClN_6O_2S_2$

505.06 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid [1-{[acetyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-3-(1-benzyl-1H-tetrazol-5-yl)-propyl] ester ethyl ester III-19 was prepared according to Method III-1: The reaction was carried out with compound **III-04** (325 mg, 1.54 mmol) and the xanthate derivative (938 mg, 3.20 mmol, 2.1 eq) in 1,2-dichloroethane (2 mL). DLP (349 mg, 0.87 mmol, 0.57 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 0:10), compound **III-19** was obtained in **66 %** yield as a yellow foam.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.74 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.34–7.30 (m, 3H, C*H*ar.), 7.27 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.24 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.18–7.16 (m, 2H, C*H*ar.), 5.51 (d, 1H, NCH_2, *J*=15.5 Hz), 5.45 (d, 1H, NCH_2, *J*=15.5 Hz), 4.50 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.31 (dd, 1H, NCH_2, *J*=8.1 Hz, 14.1 Hz), 3.93 (dd, 1H, NCH_2, *J*=6.8 Hz, 14.1 Hz), 3.82 (m, 1H, SC*H*), 2.93–2.82 (m, 2H, CH_2), 2.30 (m, 1H, CH_2), 2.02 (s, 3H, CH_3), 1.98 (m, 1H, CH_2), 1.31 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	212.4 (*C*S), 170.5 (N*C*O), 154.4 (*C*ar.), 154.2 (N*C*N), 150.4 (*C*ar.), 140.9 (*C*Har.), 133.3 (*C*ar.), 129.2 (2x*C*Har.), 128.9 (*C*Har.), 127.6 (2x*C*Har.), 123.1 (*C*Har.), 120.8 (*C*Har.), 70.4 (O*C*H_2), 50.7 (N*C*H_2), 49.5 (N*C*H_2), 48.7 (S*C*H), 28.3 (*C*H_2), 23.1 (*C*H_3), 20.7 (*C*H_2), 13.7 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3684, 3430, 1670, 1605, 1438, 1223, 1050.
Mass (NH_3 ionisation)	505, 507 (M^+) ; 446, 447 (M^+-59).

III-20.



$C_{18}H_{22}ClN_3O_5S_2$

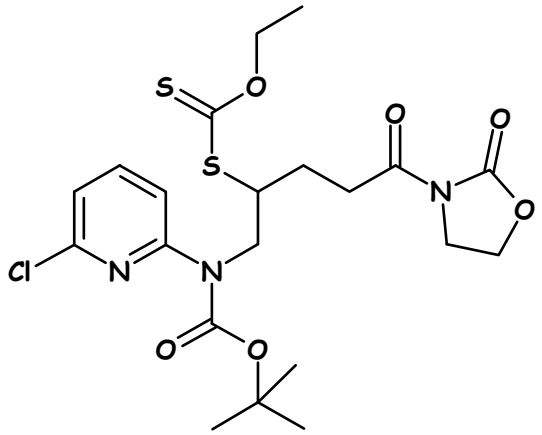
459.97 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid [1-{[acetyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-4-oxo-4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-butyl) ester ethyl ester III-20 was prepared according to Method III-1: The reaction was carried out with compound **III-04** (305 mg, 1.45 mmol) and the xanthate derivative (710 mg, 2.85 mmol, 1.9 eq) in 1,2-dichloroethane (2 mL). DLP (170 mg, 0.43 mmol, 0.3 eq) was added in portions until the disappearance of

the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 0:10), compound **III-20** was obtained in **87 %** yield as a white foam.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.74 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.29 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.28 (m, 1H, C*H*ar.), 4.55 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.40 (t, 2H, OCH_2, *J*=8.0 Hz), 4.36 (dd, 1H, NCH_2, *J*=7.8 Hz, 14.1 Hz), 4.01 (m, 1H, NCH_2), 4.00 (t, 2H, NCH_2, *J*=8.0 Hz), 3.87 (m, 1H, SC*H*), 3.08–3.01 (m, 2H, CH_2), 2.23 (m, 1H, CH_2), 2.06 (s, 3H, CH_3), 1.93 (m, 1H, CH_2), 1.36 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.1 (*C*S), 172.3 (*C*O), 170.4 (N*C*O), 154.6 (N*C*O), 153.5 (*C*ar.), 150.4 (*C*ar.), 140.6 (*C*Har.), 122.9 (*C*Har.), 120.7 (*C*Har.), 70.3 (O*C*H_2), 62.2 (O*C*H_2), 50.0 (N*C*H_2), 49.2 (S*C*H), 42.5 (N*C*H_2), 32.5 (*C*H_2), 25.8 (*C*H_2), 23.2 (*C*H_3), 13.7 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2925, 1782, 1701, 1672, 1580, 1563, 1439, 1387, 1223, 1046.
Mass (NH_3 ionisation)	461, 463 (MH^+) ; 399, 401 (M^+-61) ; 337, 339 (M^+-123) ; 285, 287 (M^+-175).

III-21.



$C_{21}H_{28}ClN_3O_6S_2$

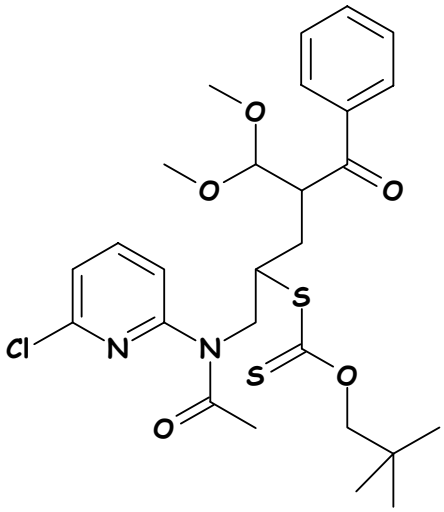
518.05 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid [1-{[*tert*-butoxycarbonyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-4-oxo-4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-butyl] ester ethyl ester III-21 was prepared according to Method III-1: The reaction was carried out with compound **III-07** (380 mg, 1.42 mmol) and the xanthate derivative (710 mg, 2.85 mmol, 2.0 eq) in 1,2-dichloroethane (1 mL). DLP (153 mg, 0.38 mmol, 0.27 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 0:10), compound **III-21** was obtained in **96 %** yield as a pale yellow foam.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.61 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.1 Hz, 8.1 Hz), 7.57 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=7.2 Hz, 8.1 Hz), 7.03 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.1 Hz, 7.2 Hz), 4.58 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.40 (t, 2H, OCH_2, *J*=8.1 Hz), 4.34 (dd, 1H, NCH_2, *J*=8.7 Hz, 14.4 Hz), 4.26 (dd, 1H, NCH_2, *J*=6.1 Hz, 14.4 Hz), 4.17 (m, 1H, SC*H*), 4.00 (t, 2H, OCH_2, *J*=7.7 Hz), 3.20–3.04 (m, 2H, CH_2), 2.18 (m, 1H, CH_2), 1.97 (m, 1H, CH_2), 1.53 (s, 9H, CH_3), 1.36 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.5 (*C*S), 172.5 (*C*O), 154.1 (*C*O), 153.6 (*C*O), 153.5 (*C*ar.), 148.5 (*C*ar.), 139.6 (*C*Har.), 119.7 (*C*Har.), 118.0 (*C*Har.), 82.5 (*C*), 70.2 (O*C*H_2), 62.2 (O*C*H_2), 50.1 (*C*H), 49.0 (N*C*H_2), 42.6 (N*C*H_2), 32.7 (*C*H_2), 28.3 (3x*C*H_3), 26.7 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2983, 2926, 1782, 1706, 1583, 1563, 1436, 1386, 1368, 1222, 1153, 1112, 1046, 922.
Mass (NH_3 ionisation)	518, 520 (M^+).

HRMS (EI+)	Calculated	Measured
	517.11080	517.11086

III-22.



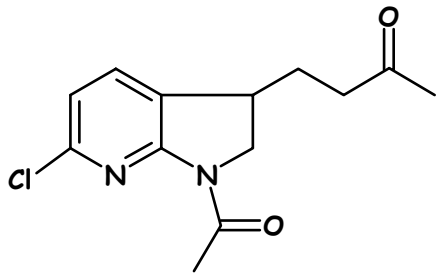
$C_{27}H_{35}ClN_2O_5S_2$

567.17 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-3-dimethoxymethyl-4-oxo-4-phenyl-butyl) ester (2,2-dimethyl-propyl) ester III-22 was prepared according to Method III-1: The reaction was carried out with compound **III-04** (254 mg, 1.21 mmol) and the xanthate derivative (845 mg, 2.37 mmol, 1.9 eq) in 1,2-dichloroethane (1.2 mL). DLP (302 mg, 0.69 mmol, 0.57 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1), compound **III-22** was obtained in **64 %** yield as a yellow oil and as an inseparable mixture of two diastereomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.92 and 7.89 (d, 2H, C*H*ar., *J*=7.2 Hz), 7.68 (m, 1H, C*H*ar.), 7.50 (m, 1H, C*H*ar.), 7.42–7.34 (m, 2H, C*H*ar.), 7.20–7.11 (m, 2H, C*H*ar.), 4.53 (dd, 1H, C*H*, *J*=2.5 Hz, 7.9 Hz), 4.43–3.84 (m, 6H, C*H* and CH_2), 3.38 and 3.35 (s, 3H, CH_3), 3.24 and 3.22 (s, 3H, CH_3), 2.46–1.84 (m, 2H, CH_2), 2.02 (s, 3H, CH_3), 0.85 and 0.78 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.4 and 212.2 (*C*S), 201.7 and 201.0 (*C*O), 170.4 and 170.2 (N*C*O), 154.6 and 154.2 (*C*ar.), 150.5 and 150.2 (*C*ar.), 140.5 and 140.3 (*C*Har.), 137.9 and 137.7 (*C*ar.), 133.1 and 132.8 (*C*Har.), 128.9 (2x*C*Har.), 128.2 (2x*C*Har.), 123.2 and 122.7 (*C*Har.), 121.5 and 120.5 (*C*Har.), 106.5 and 105.9 (*C*H), 83.6 and 83.3 (*C*H_2), 56.2 and 55.9 (2x*C*H_3), 53.1 and 52.4 (*C*H), 53.5 and 50.3 (*C*H_2), 47.4 and 47.2 (*C*H), 31.6 (*C*H_2), 30.8 and 29.5 (*C*), 26.5 and 26.4 (3x*C*H_3), 23.2 and 23.1 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2958, 2872, 1682, 1580, 1564, 1434, 1368, 1274, 1225, 1163, 1119, 1065, 1028, 950, 789, 737, 704.
Mass (NH_3 ionisation)	568, 570 (MH^+) ; 535, 537 (M^+-32)

III-23.



$C_{13}H_{15}ClN_2O_2$

266.73 g.mol^{-1}

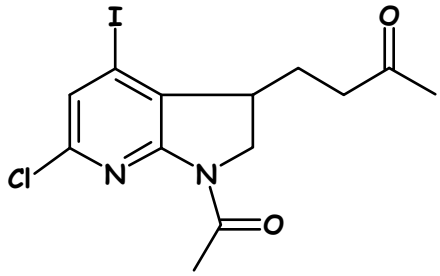
4-(1-Acetyl-6-chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-butan-2-one III-23 was prepared according to Method III-2: The reaction was carried out with compound **III-14** (405 mg, 1.04 mmol) in chlorobenzene (10 mL). DLP (703 mg, 1.76 mmol, 1.7 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:4), compound **III-23** was obtained in **50 %** yield as white crystals (mp = 109–114°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.41 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 6.90 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 4.16 (dd, 1H, NCH_2, *J*=9.8 Hz, 12.1 Hz), 3.73 (dd, 1H, NCH_2, *J*=12.1 Hz, 5.7 Hz), 3.25 (m, 1H, C*H*), 2.62 (s, 3H, CH_3), 2.51–2.47 (m, 2H, CH_2), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.03 (m, 1H, CH_2), 1.72 (m, 1H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	207.3 (*C*O), 170.0 (N*C*O), 155.2 (*C*ar.), 148.5 (*C*ar.), 135.0 (*C*Har.), 127.5 (*C*ar.), 117.7 (*C*Har.), 51.8 (N*C*H_2), 39.9 (*C*H_2), 34.7 (*C*H), 30.2 (*C*H_3), 28.5 (*C*H_2), 25.0 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3684, 3409, 1716, 1665, 1601, 1580, 1477, 1386, 1316.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	58.54	5.67
Found (%)	58.18	5.64

III-24.



$C_{13}H_{14}ClIN_2O_2$

392.63 g.mol^{-1}

4-(1-Acetyl-6-chloro-4-iodo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-butan-2-one III-24 was obtained along with compound **III-15**, after purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 3:7). Compound **III-24** was obtained in **31 %** yield as white crystals (mp = 101–106°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).
Compound **III-24** was then prepared according to Method III-2: The reaction was carried out with compound **III-15** (200 mg, 0.39 mmol) in chlorobenzene (6 mL). DLP (350 mg, 0.88 mmol, 2.26 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 3:7), compound **III-24** was obtained in **50 %** yield (over two steps).

^{1}H NMR (δ, ppm)	7.33 (s, 1H, C*H*ar.), 3.99 (d, 2H, NCH_2, *J*=5.9 Hz), 3.16 (m, 1H, C*H*), 2.64

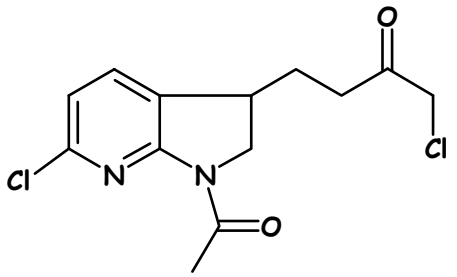
$CDCl_3$, 400 MHz	(s, 3H, C*H*$_3$), 2.51–2.45 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.17 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.13 (m, 1H, C*H*$_2$), 1.76 (m, 1H, C*H*$_2$).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	207.3 (*C*O), 170.4 (N*C*O), 153.9 (*C*ar.), 148.6 (*C*ar.), 131.8 (*C*ar.), 126.6 (*C*Har.), 105.0 (*C*ar.), 50.5 (N*C*H$_2$), 39.6 (*C*H$_2$), 38.1 (*C*H), 30.2 (*C*H$_3$), 26.8 (*C*H$_2$), 25.2 (*C*H$_3$).
Infrared (ν, cm^{-1})	2978, 1716, 1670, 1574, 1550, 1376, 1323, 1245.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	39.77	3.59
Found (%)	39.84	3.62

Mass (NH_3 ionisation) 392, 394 (M^+).

III-25.



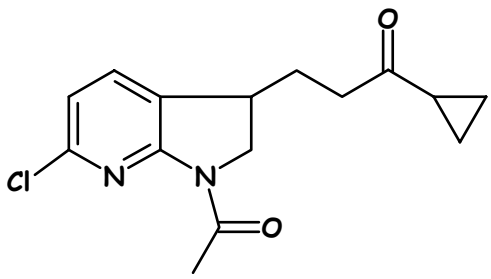
$C_{13}H_{14}Cl_2N_2O_2$

301.17 g.mol^{-1}

4-(1-Acetyl-6-chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-chloro-butan-2-one III-25 was prepared according to Method III-2: The reaction was carried out with compound **III-17** (433 mg, 1.02 mmol) in chlorobenzene (15 mL). DLP (650 mg, 1.63 mmol, 1.6 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 1:4) to give compound **III-25** in **45 %** yield as white crystals (mp = 81–86°C, recrystallization with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.43 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 6.93 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 4.19 (dd, 1H, NC*H*$_2$, *J*=9.9 Hz, 12.1 Hz), 4.07 (s, 2H, C*H*$_2$Cl), 3.76 (dd, 1H, NC*H*$_2$, *J*=5.7 Hz, 12.1 Hz), 3.29 (m, 1H, C*H*), 2.76–2.68 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.65 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.10 (m, 1H, C*H*$_2$), 1.80 (m, 1H, C*H*$_2$).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	201.8 (*C*O), 170.1 (N*C*O), 148.7 (*C*ar.), 139.3 (*C*ar.), 135.1 (*C*Har.), 127.2 (*C*ar.), 117.8 (*C*Har.), 51.8 (N*C*H$_2$), 48.1 (*C*H$_2$Cl), 36.1 (*C*H$_2$), 34.8 (*C*H), 28.5 (*C*H$_2$), 25.0 (*C*H$_3$).
Infrared (ν, cm^{-1})	301, 303 (M^+).

III-26.



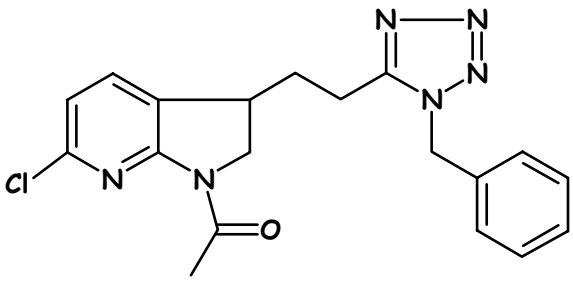
$C_{15}H_{17}ClN_2O_2$

292.77 g.mol^{-1}

3-(1-Acetyl-6-chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-cyclopropyl-propan-1-one III-26 was prepared according to Method III-2: The reaction was carried out with compound **III-18** (283 mg, 0.68 mmol) in chlorobenzene (7 mL). DLP (491 mg, 1.23 mmol, 1.8 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 3:7) to give compound **III-26** in **57 %** yield as yellow crystals (mp = 93–97°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.41 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 6.90 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 4.16 (dd, 1H, NCH_2, *J*=9.8 Hz, 12.1 Hz), 3.75 (dd, 1H, NCH_2, *J*=5.7 Hz, 12.1 Hz), 3.25 (m, 1H, C*H*), 2.67–2.61 (m, 2H, CH_2), 2.63 (s, 3H, CH_3), 2.05 (m, 1H, C*H*), 1.89 (m, 1H, CH_2), 1.76 (m, 1H, CH_2), 1.01–0.98 (m, 2H, CH_2), 0.89–0.86 (m, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	209.6 (*C*O), 170.0 (N*C*O), 155.2 (*C*ar.), 148.4 (*C*ar.), 135.1 (*C*Har.), 127.6 (*C*ar.), 117.7 (*C*Har.), 51.9 (NCH_2), 39.8 (CH_2), 34.9 (*C*H), 28.8 (CH_2), 24.9 (CH_3), 20.7 (*C*H), 11.1 (2xCH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3683, 1697, 1664, 1600, 1579, 1477, 1386, 1315, 1087.
Elemental analysis	Element: Carbon, Hydrogen Calculated (%): 61.54, 5.85 Found (%): 61.54, 6.01
Mass (NH_3 ionisation)	293, 295 (MH^+).

III-27.



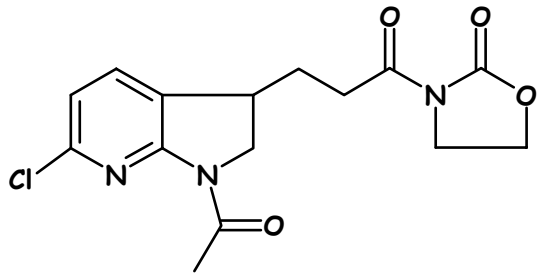
$C_{19}H_{19}ClN_6O$

382.86 g.mol^{-1}

1-{3-[2-(1-Benzyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-6-chloro-2,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl}-ethanone III-27 was prepared according to Method III-2: The reaction was carried out with compound **III-19** (520 mg, 1.03 mmol) in chlorobenzene (10 mL). DLP (540 mg, 1.35 mmol, 1.3 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:9), compound **III-27** was obtained in **43 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.35–7.30 (m, 3H, C*H*ar.), 7.28 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.15–7.13 (m, 2H, C*H*ar.), 6.84 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 5.51 (s, 2H, NCH_2), 4.03 (dd, 1H, NCH_2, *J*=9.7 Hz, 12.1 Hz), 3.64 (dd, 1H, NCH_2, *J*=5.3 Hz, 12.2 Hz), 3.24 (m, 1H, C*H*), 2.74 (t, 2H, CH_2, *J*=7.7 Hz), 2.59 (s, 3H, CH_3), 2.04 (m, 1H, CH_2), 1.80 (m, 1H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	169.8 (N*C*O), 155.0 (*C*ar.), 153.9 (*C*N), 148.6 (*C*ar.), 135.1 (*C*Har.), 133.1 (*C*ar.), 129.3 (2x*C*Har.), 129.1 (*C*Har.), 127.4 (2x*C*Har.), 126.7 (*C*ar.), 117.7 (*C*Har.), 51.5 (NCH_2), 50.9 (NCH_2), 34.4 (*C*H), 31.5 (CH_2), 24.9 (CH_3), 20.3 (CH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3687, 2304, 1666, 1601, 1580, 1438, 1385, 1316, 1244, 1087.
Mass (NH_3 ionisation)	382, 384 (M^+).
HRMS (EI+)	Calculated: 382.13090 Measured: 382.13037

III-28.

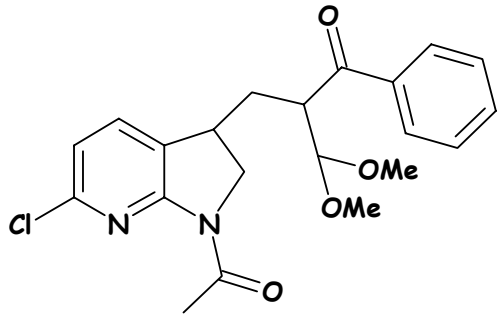


$C_{15}H_{16}ClN_3O_4$
337.77 g.mol^{-1}

3-[3-(1-Acetyl-6-chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-propionyl]-oxazolidin-2-one III-28 was prepared according to Method III-2: The reaction was carried out with compound **III-20** (570 mg, 1.24 mmol) in chlorobenzene (12 mL). DLP (696 mg, 1.75 mmol, 1.4 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 0:10), compound **III-28** was obtained in **66 %** yield as a yellow foam.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.41 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 6.87 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 4.39 (t, 2H, OCH_2, *J*=8.1 Hz), 4.15 (dd, 1H, NCH_2, *J*=9.8 Hz, 11.6 Hz), 3.98 (t, 2H, NCH_2, *J*=8.1 Hz), 3.76 (m, 1H, NCH_2), 3.27 (m, 1H, C*H*), 2.95 (t, 2H, CH_2, *J*=7.3 Hz), 2.58 (s, 3H, CH_3), 2.05 (m, 1H, CH_2), 1.84 (m, 1H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	172.1 (N*C*O), 169.8 (N*C*O), 155.2 (*C*ar.), 153.5 (N*C*O), 148.3 (*C*ar.), 135.1 (*C*Har.), 127.3 (*C*ar.), 117.6 (*C*Har.), 62.2 (OCH_2), 51.8 (NCH_2), 42.4 (NCH_2), 34.9 (*C*H), 32.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 24.9 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2926, 1781, 1701, 1665, 1600, 1579, 1432, 1386, 1260, 1114, 1041.
Mass (NH_3 ionisation)	337, 339 (M^+).
HRMS (EI+)	Calculated 337.08293 — Measured 337.08337

III-29.



$C_{21}H_{23}ClN_2O_4$
402.88 g.mol^{-1}

2-(1-Acetyl-6-chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-ylmethyl)-3,3-dimethoxy-1-phenyl-propan-1-one III-29 was prepared according to Method III-2: The reaction was carried out with compound **III-22** (430 mg, 0.76 mmol) in chlorobenzene (7 mL). DLP (535 mg, 1.34 mmol, 1.77 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 3:7), compound **III-42** was obtained in **54 %** yield as two separable diastereomers in a 7:3 ratio. The major diastereomer was obtained as a yellow oil. (mixture of rotamers).

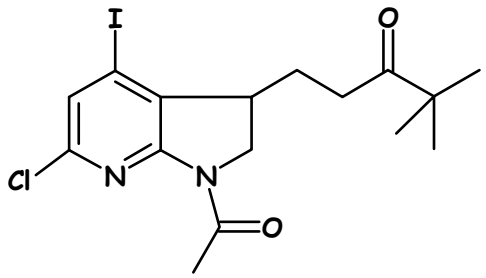
^{1}H NMR (δ, ppm)	7.96 (d, 2H, C*H*ar., *J*=7.3 Hz), 7.60 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.3 Hz), 7.50 (dd, 2H,

$CDCl_3$, 400 MHz	C*H*ar., *J*=7.3 Hz, 7.3 Hz), 7.43 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=0.7 Hz, 7.8 Hz), 6.91 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 4.56 (d, 1H, C*H*$(OMe)_2$, *J*=7.7 Hz), 4.04 (dd, 1H, NCH_2, *J*=9.9 Hz, 12.0 Hz), 3.94 (m, 1H, C*H*), 3.78 (dd, 1H, NCH_2, *J*=6.2 Hz, 12.0 Hz), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (s, 3H, OCH_3), 2.99 (m, 1H, C*H*), 2.59 (s, 3H, CH_3), 2.35 (m, 1H, CH_2), 1.80 (m, 1H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	201.2 (*C*O), 170.1 (N*C*O), 155.0 (*C*ar.), 148.5 (*C*ar.), 137.8 (*C*ar.), 135.2 (135.0) (*C*Har.), 133.9 (133.8) (*C*Har.), 129.0 (128.9) (2x*C*Har.), 128.5 (128.4) (2x*C*Har.), 127.7 (*C*ar.), 117.9 (117.8) (*C*Har.), 106.2 (*C*H$(OMe)_2$), 56.2 (*C*H_3), 52.9 (*C*H_3), 51.9 (N*C*H_2), 46.7 (46.6) (*C*H), 34.7 (*C*H_2), 33.3 (*C*H), 25.0 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2928, 2855, 2361, 1674, 1598, 1576, 1475, 1429, 1385, 1327, 1300, 1228, 1197, 1118, 1066, 968.
Mass (NH_3 ionisation)	402, 404 (M^+).

The minor diastereomer was also obtained as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.74 (d, 2H, C*H*ar., *J*=7.3 Hz), 7.57 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.4 Hz), 7.42 (dd, 2H, C*H*ar., *J*=7.3 Hz, 7.4 Hz), 7.19 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=0.6 Hz, 7.8 Hz), 6.76 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 4.50 (d, 1H, C*H*$(OMe)_2$, *J*=7.8 Hz), 4.11 (dd, 1H, NCH_2, *J*=10.2 Hz, 12.4 Hz), 3.92 (dd, 1H, NCH_2, *J*=4.9 Hz, 12.4 Hz), 3.84 (m, 1H, C*H*), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.36 (m, 1H, C*H*), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3), 2.30 (ddd, 1H, CH_2, *J*=5.8 Hz, 9.6 Hz, 14.3 Hz), 2.11 (ddd, 1H, CH_2, *J*=4.0 Hz, 5.3 Hz, 14.3 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	201.1 (*C*O), 169.9 (N*C*O), 155.2 (*C*ar.), 148.6 (*C*ar.), 137.1 (*C*ar.), 136.0 (*C*Har.), 133.4 (*C*Har.), 128.6 (2x*C*Har.), 128.1 (2x*C*Har.), 126.5 (*C*ar.), 117.6 (*C*Har.), 106.7 (*C*H$(OMe)_2$), 56.7 (*C*H_3), 53.4 (*C*H_3), 51.8 (*C*H_2), 45.9 (*C*H), 34.3 (*C*H_2), 33.6 (*C*H), 25.0 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2931, 1672, 1599, 1579, 1478, 1427, 1385, 1315, 1227, 1186, 1118, 1068, 934.
Mass (NH_3 ionisation)	402, 404 (M^+).

III-31.



$C_{16}H_{20}ClIN_2O_2$

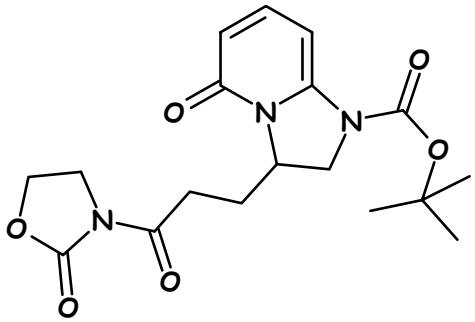
434.71 $g.mol^{-1}$

1-(1-Acetyl-6-chloro-4-iodo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-4,4-dimethyl-pentan-3-one III-31 was prepared according to Method III-1: The reaction was carried out with compound **III-05** (315 mg, 0.94 mmol) and the xanthate derivative (613 mg, 2.79 mmol, 2.9 eq) in 1,2-dichloroethane (1 mL). DLP (1.016 g, 2.55 mmol, 2.71 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1), compound **III-31** was obtained in **64 %** yield as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.30 (s, 1H, C*H*ar.), 3.97 (m, 2H, NCH_2), 3.10 (m, 1H, C*H*), 2.61 (s, 3H, CH_3), 2.61–2.46 (m, 2H, COCH_2), 2.15 (m, 1H, CH_2), 1.62 (m, 1H, CH_2), 1.12 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm)	214.5 (*C*O), 170.4 (N*C*O), 153.7 (*C*ar.), 148.4 (*C*ar.), 132.1 (*C*ar.), 126.6

$CDCl_3$, 100 MHz	(*C*Har.), 105.0 (*C*ar.), 50.4 (NCH_2), 44.3 (*C*), 38.3 (*C*H), 32.7 (CH_2), 27.2 (CH_2), 26.5 (3xCH_3), 25.1 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2966, 1701, 1681, 1556, 1477, 1416, 1374, 1321, 1228, 1087, 1038, 731.
Mass (NH_3 ionisation)	435 (MH^+).

III-33.



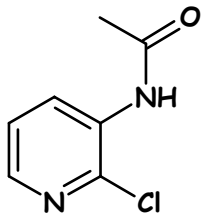
$C_{18}H_{23}N_3O_6$

377.40 $g.mol^{-1}$

5-Oxo-3-[3-oxo-3-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-propyl]-2,3-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester III-33 was prepared according to Method III-2: The reaction was carried out with compound **III-21** (563 mg, 1.09 mmol) in chlorobenzene (10 mL). DLP (542 mg, 1.36 mmol, 1.25 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 0:10), compound **III-33** was obtained in **63 %** yield as white crystals (mp = 174–177°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.30 (dd, 1H, C*H*, *J*=7.9 Hz, 8.9 Hz), 6.47 (brs, 1H, C*H*), 6.09 (d, 1H, C*H*, *J*=8.9 Hz), 4.80 (m, 1H, C*H*), 4.40 (t, 2H, CH_2, *J*=8.0 Hz), 3.98 (t, 2H, CH_2, *J*=8.1 Hz), 3.96–3.86 (m, 2H, CH_2), 3.05–2.89 (m, 2H, CH_2), 2.27 (m, 1H, CH_2), 2.10 (m, 1H, CH_2), 1.54 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	171.9 (*C*O), 161.1 (*C*O), 153.6 (*C*O), 150.5 (*C*O), 144.4 (*C*), 141.9 (*C*H), 112.4 (*C*H), 90.2 (*C*H), 83.5 (*C*), 62.3 (CH_2), 53.8 (*C*H), 49.6 (CH_2), 42.6 (CH_2), 30.9 (CH_2), 28.2 (3xCH_3), 27.4 (CH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3684, 2927, 1781, 1710, 1684, 1582, 1540, 1387, 1329, 1257, 1148, 1041.
Mass (NH_3 ionisation)	377 (M^+).
HRMS (EI+)	Calculated 377.15869 — Measured 377.15916

III-34.



$C_7H_7ClN_2O$

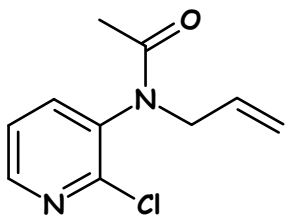
170.60 $g.mol^{-1}$

***N*-(2-Chloro-pyridin-3-yl)-acetamide III-34** : To a solution of 2-chloro-pyridin-3-ylamine (518 mg, 4.04 mmol) and DMAP (633 mg, 5.18 mmol, 1.3 eq) in 1,2-dichloroethane (20 mL) was added acetyl chloride (1.3 mL, 12.0 mmol, 3 eq). The solution was stirred at r.t. for 1 hour. The crude mixture was then treated

with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 3:7) to give compound **III-34** in **99 %** yield as a white solid.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.70 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 8.10 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz), 7.68 (brs, 1H, N*H*), 7.25 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz, 8.2 Hz), 2.27 (s, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	168.8 (*C*O), 143.9 (*C*Har.), 139.7 (*C*ar.), 132.0 (*C*ar.), 129.1 (*C*Har.), 123.4 (*C*Har.), 25.0 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3416, 3051, 1706, 1584, 1505, 1454, 1388, 1298, 1282, 1232, 1207, 1078, 1057.
Mass (NH_3 ionisation)	171, 173 (MH^+).

III-35.



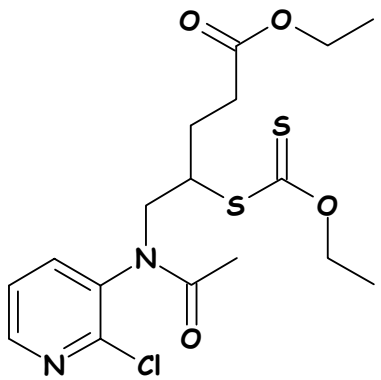
$C_{10}H_{11}ClN_2O$

210.66 g.mol^{-1}

***N*-Allyl-*N*-(2-chloro-pyridin-3-yl)-acetamide III-35 :** To a solution of acetamide **III-34** (302 mg, 1.77 mmol) in dimethylformamide (20 mL) under argon was added NaH (55% suspension in mineral oil) (150 mg, 3.43 mmol, 1.9 eq). After 20 min, allyl bromide (0.15 mL, 1.73 mmol, 0.97 eq) was added. The solution was then stirred at r.t. overnight. More allyl bromide was added (0.1 mL, 1.15 mmol, 0.6 eq) and the solution was stirred at r.t. for further 6 hours. The crude mixture was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl. The solvent was removed in vacuo and the mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 2:8) to give compound **III-35** in **90 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.38 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.7 Hz, 4.7 Hz), 7.55 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.7 Hz, 7.7 Hz), 7.31 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz, 7.7 Hz), 5.80 (m, 1H, C*H*=CH_2), 5.07 (d, 1H, CH=CH_2, *J*=10.0 Hz), 4.97 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.1 Hz, 17.1 Hz), 4.72 (dd, 1H, NCH_2, *J*=5.6 Hz, 14.7 Hz), 3.74 (dd, 1H, NCH_2, *J*=7.7 Hz, 14.7 Hz), 1.79 (s, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	169.6 (*C*O), 150.8 (*C*ar.), 149.2 (*C*Har.), 139.6 (*C*Har.), 136.5 (*C*ar.), 132.3 (*C*Har.), 123.4 (*C*H=CH_2), 119.2 (CH_2=*C*H), 50.7 (N*C*H_2), 22.4 (*C*H_3)
Infrared (ν, cm^{-1})	3519, 3078, 1681, 1650, 1564, 1454, 1408, 1378, 1298, 1281, 1238, 1105, 1071, 989, 928, 771, 751.
Mass (NH_3 ionisation)	229 (MH^++NH_4^+) ; 211 (MH^+).
HRMS (EI+)	Calculated 210.05600 / Measured 210.05589

III-36.



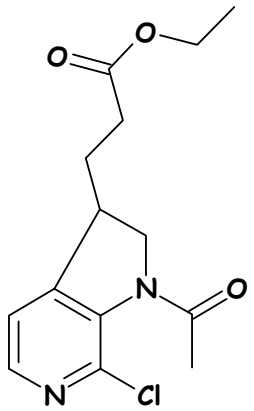
$C_{17}H_{23}ClN_2O_4S_2$

418.96 g.mol^{-1}

5-[Acetyl-(2-chloro-pyridin-3-yl)-amino]-4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-pentanoic acid ethyl ester III-36 was prepared according to Method III-1: The reaction was carried out with compound **III-35** (510 mg, 2.43 mmol) and the xanthate derivative (1.026 g, 4.93 mmol, 2.0 eq) in 1,2-dichloroethane (2 mL). DLP (240 mg, 0.60 mmol, 0.25 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After treatment and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 4:6), compound **III-36** was obtained in **96 %** yield as a pale yellow oil. (mixture of rotamers)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.46 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz), 8.02 (7.67) (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 7.42 (7.37) (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz, 7.7 Hz), 4.60 (m, 1H, SC*H*), 4.54–4.48 (m, 2H, OCH_2), 4.23–4.18 (m, 2H, NCH_2 and C*H*S), 4.19–4.08 (m, 2H, OCH_2), 3.78 (m, 1H, NCH_2), 3.19 (dd, 1H, NCH_2, *J*=5.2 Hz, 14.0 Hz), 2.58–2.22 and 2.02–1.95 and 1.89–1.80 (m, 4H, CH_2), 1.84 (s, 3H, CH_3), 1.40–1.21 (m, 6H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	212.7 (213.5) (*C*S), 172.9 (172.4) (*C*O), 170.4 (170.2) (N*C*O), 150.5 (150.4) (*C*ar.), 149.4 (149.3) (*C*Har.), 140.3 (139.7) (*C*Har.), 136.6 (136.3) (*C*ar.), 123.6 (123.5) (*C*Har.), 70.1 (O*C*H_2), 60.5 (O*C*H_2), 50.3 (49.7) (N*C*H_2), 49.3 (48.3) (*C*H), 31.5 (30.8) (*C*H_2), 27.3 (25.5) (*C*H_2), 22.4 (22.3) (*C*H_3), 14.1 (*C*H_3), 13.6 (13.5) (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2981, 2935, 1732, 1682, 1561, 1454, 1408, 1384, 1291, 1222, 1157, 1111, 1049, 752.
Mass (NH_3 ionisation)	436, 438 (M^++NH_3) ; 419, 421 (M^+).

III-37.



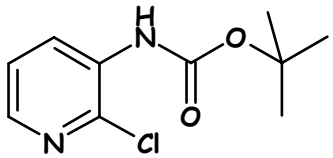
$C_{14}H_{17}ClN_2O_3$

296.76 g.mol^{-1}

3-(1-Acetyl-7-chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl)-propionic acid ethyl ester III-37 was prepared according to Method III-2: The reaction was carried out with compound **III-36** (936 mg, 2.23 mmol) in chlorobenzene (23 mL). DLP (988 mg, 2.48 mmol, 1.11 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 3:7), compound **III-37** was obtained in **41 %** yield as a yellow oil along with a small amount of the reduced product (10% yield).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.21 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz), 7.17 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz), 4.32 (dd, 1H, NCH_2, *J*=7.9 Hz, 11.0 Hz), 4.17 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.88 (dd, 1H, NCH_2, *J*=6.0 Hz, 11.0 Hz), 3.34 (m, 1H, C*H*), 2.41 (t, 2H, CH_2, *J*=7.4 Hz), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.11 (dt, 1H, CH_2, *J*=7.4 Hz, 13.7 Hz), 1.85 (dt, 1H, CH_2, *J*=7.4 Hz, 15.2 Hz), 1.28 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	172.4 (*C*O), 169.5 (N*C*O), 150.3 (*C*ar.), 146.1 (*C*Har.), 139.3 (*C*ar.), 137.8 (*C*ar.), 118.4 (*C*Har.), 60.9 (OCH_2), 56.4 (CH_2), 41.1 (*C*H), 31.4 (CH_2), 27.7 (CH_2), 23.6 (CH_3), 14.3 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3568, 2980, 2933, 1732, 1682, 1588, 1562, 1454, 1417, 1374, 1343, 1172, 1111, 1031, 841, 753.
Mass (NH_3 ionisation)	297, 299 (MH^+).

III-39.



$C_{10}H_{13}ClN_2O_2$

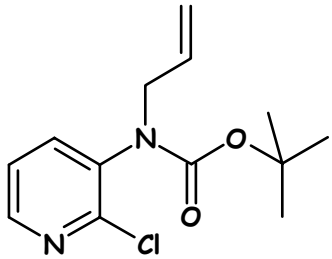
228.68 g.mol^{-1}

(2-Chloro-pyridin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester III-39 was prepared according to a literature procedure.[175] To a stirring solution of 2-chloro-pyridin-3-ylamine (1 g, 7.93 mmol) in distilled THF (8 mL) under argon was added NaHMDS in solution in THF (1 mol.L^{-1}) (16.6 mL, 16.6 mmol, 2.1 eq). The color of the solution changed into brown and after 20 min, Boc anhydride was added portionwise (1.9 g, 8.70 mmol, 1.1 eq). The solution then changed color to pink and after 2 hours, the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl. The crude mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 8:2) to give compound **III-39** in **98 %** yield as white crystals (mp = 68–72°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.50 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.1 Hz), 8.03 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.6 Hz), 7.22 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.6 Hz, 8.1 Hz), 7.00 (brs, 1H, N*H*), 1.53 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	152.2 (*C*O), 142.7 (*C*Har.), 139.2 (*C*ar.), 132.7 (*C*ar.), 127.2 (*C*Har.), 123.3 (*C*Har.), 82.0 (*C*), 28.4 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3416, 3048, 2986, 2934, 1732, 1505, 1390, 1370, 1278 1262, 1237, 1156, 908.
Mass (NH_3 ionisation)	229, 231 (MH^+).

[175] Kelly, T. A., McNeil, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9003.

III-40.

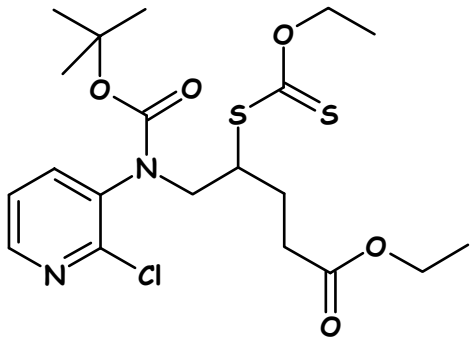


$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$
268.75 g.mol^{-1}

Allyl-(2-chloro-pyridin-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester III-40 : To a solution of compound **III-39** (484 mg, 2.12 mmol) in dimethylformamide (20 mL) under argon was added NaH (55% suspension in mineral oil) (120 mg, 2.75 mmol, 1.3 eq). After 20 min, allyl bromide (0.5 mL, 5.77 mmol, 2.7 eq) was added. The solution was then stirred at r.t. for 4 hours and quenched with saturated aqueous NH_4Cl. The solvent was removed in vacuo and the mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 8:2) to give compound **III-40** in **98 %** yield as white crystals (mp = 48–52°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate). (mixture of rotamers)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.31 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.4 Hz), 7.57 (m, 1H, C*H*ar.), 7.25 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.4 Hz, 8.2 Hz), 5.89 (tdd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=6.4 Hz, 10.2 Hz, 12.9 Hz), 5.05–4.98 (m, 2H, CH_2=CH), 4.47 (dd, 1H, NCH_2, *J*=4.5 Hz, 14.2 Hz), 3.92 (dd, 1H, NCH_2, *J*=6.1 Hz, 14.2 Hz), 1.55 (1.36) (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	153.5 (N*C*O), 150.6 (*C*ar.), 147.7 (*C*Har.), 138.6 (*C*Har.), 136.2 (*C*ar.), 133.1 (*C*Har.), 122.7 (*C*H=CH_2), 118.3 (CH=*C*H_2), 80.9 (*C*), 51.5 (N*C*H_2), 28.0 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2979, 2932, 1707, 1565, 1409, 1368, 1282, 1255, 1155, 1004, 907, 734.
Mass (NH_3 ionisation)	269, 271 (MH^+).

III-41.



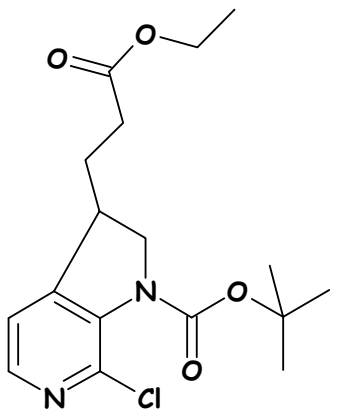
$C_{20}H_{29}ClN_2O_5S_2$
477.05 g.mol^{-1}

5-[*tert*-Butoxycarbonyl-(2-chloro-pyridin-3-yl)-amino]-4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-pentanoic acid ethyl ester III-41 was prepared according to Method III-1: The reaction was carried out with compound **III-40** (727 mg, 2.71 mmol) and the xanthate derivative (875 mg, 4.21 mmol, 1.55 eq) in 1,2-dichloroethane (3 mL). DLP (176 mg, 0.44 mmol, 0.16 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 8:2), compound **III-41** was obtained in **85 %** yield as a yellow oil. (mixture of rotamers)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.30 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz), 7.79 (7.56) (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.27 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz, 7.8 Hz), 4.51 (m, 2H, OCH_2), 4.19 (3.30) and

	3.88–3.69 (m, 2H, NCH_2), 4.09 (m, 2H, OCH_2), 3.79 (m, 1H, SC*H*), 2.54–2.38 (m, 2H, CH_2), 2.33–2.22 (1.93–1.70) (m, 2H, CH_2), 1.30 (s, 9H, CH_3), 1.24–1.20 (m, 6H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.3 (212.7) (*C*S), 172.8 (172.5) (*C*O), 154.2 (153.8) (*C*O), 150.6 (150.2) (*C*ar.), 148.1 (148.0) (*C*Har.), 139.8 (138.8) (*C*Har.), 136.4 (135.9) (*C*ar.), 122.9 (122.8) (*C*Har.), 81.5 (81.3) (*C*), 70.0 (O*C*H_2), 60.5 (60.4) (O*C*H_2), 51.8 (51.3) (N*C*H_2), 49.6 (49.1) (*C*H), 31.7 (31.1) (*C*H_2), 28.0 (27.8) (3x*C*H_3), 25.9 (25.8) (*C*H_2), 14.2 (*C*H_3), 13.7 (13.5) (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3056, 2980, 2934, 1732, 1714, 1564, 1454, 1409, 1368, 1303, 1223, 1152, 1112, 1052, 914, 857, 734.
Mass (NH_3 ionisation)	477, 479 (M^+) ; 421, 423 (M^+-56) ; 374, 376 (M^+-103).

III-42.



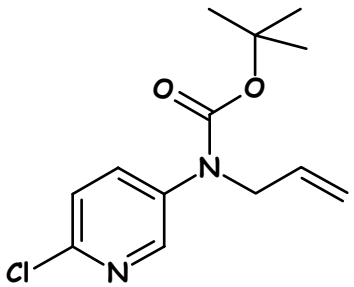
$C_{17}H_{23}ClN_2O_4$

354.84 $g.mol^{-1}$

7-Chloro-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-2,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester III-42 was prepared according to Method III-2: The reaction was carried out with compound **III-41** (1.11 g, 2.3 mmol) in chlorobenzene (23 mL). DLP (1.13 g, 2.84 mmol, 1.23 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 6:4), compound **III-42** was obtained in **50 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.14 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz), 7.11 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz), 4.21 (dd, 1H, NCH_2, *J*=8.2 Hz, 11.5 Hz), 4.15 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.81 (dd, 1H, NCH_2, *J*=5.9 Hz, 11.5 Hz), 3.30 (m, 1H, C*H*), 2.38 (t, 2H, CH_2, *J*=7.6 Hz), 2.09 (dt, 1H, CH_2, *J*=7.4 Hz, 13.1 Hz), 1.83 (dt, 1H, CH_2, *J*=7.8 Hz, 15.4 Hz), 1.54 (s, 9H, CH_3), 1.27 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	172.6 (*C*O), 149.4 (N*C*O), 145.3 (*C*Har.), 140.8 (*C*ar.), 139.7 (*C*ar.), 138.1 (*C*ar.), 118.3 (*C*Har.), 82.6 (*C*), 60.8 (O*C*H_2), 56.4 (N*C*H_2), 41.0 (*C*H), 31.3 (*C*H_2), 28.3 (3x*C*H_3), 28.1 (*C*H_2), 14.3 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2981, 2932, 1731, 1714, 1562, 1454, 1418, 1369, 1253, 1163, 912, 733.
Mass (NH_3 ionisation)	355, 357 (MH^+).

III-43.



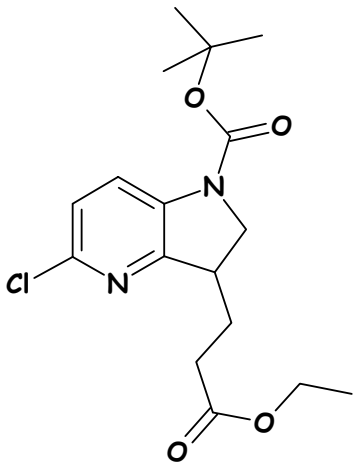
$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$

268.75 g.mol^{-1}

Allyl-(6-chloro-pyridin-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester III-43 : To a solution of (6-chloro-pyridin-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester[176] (473 mg, 2.07 mmol) in dimethylformamide (20 mL) under argon was added NaH (55% suspension in mineral oil) (143 mg, 3.27 mmol, 1.6 eq). After 10 min, allyl bromide (0.5 mL, 5.8 mmol, 2.8 eq) was added. The solution was stirred at r.t. for 1 hour. The crude mixture was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl. The solvent was removed in vacuo and the mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 85:15) to give compound **III-43** in **quantitative** yield as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.28 (s, 1H, C*H*ar.), 7.56 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.6 Hz), 7.26 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.1 Hz, 8.6 Hz), 5.87 (m, 1H, C*H*=CH_2), 5.17 (m, 1H, C*H*=CH_2), 5.13 (m, 1H, C*H*=CH_2), 4.22 (dd, 2H, NCH_2, *J*=1.4 Hz, 5.5 Hz), 1.44 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	153.8 (N*C*O), 147.6 (*C*ar.), 147.0 (*C*Har.), 138.4 (*C*ar.), 136.2 (*C*Har.), 133.4 (*C*H), 123.8 (*C*Har.), 117.4 (CH_2), 81.6 (*C*), 52.6 (CH_2), 28.3 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2978, 2932, 1704, 1563, 1463, 1393, 1368, 1303, 1281, 1246, 1153, 1108, 1003, 924, 856, 772.
Mass (NH_3 ionisation)	269, 271 (MH^+).

III-45.



$C_{17}H_{23}ClN_2O_4$

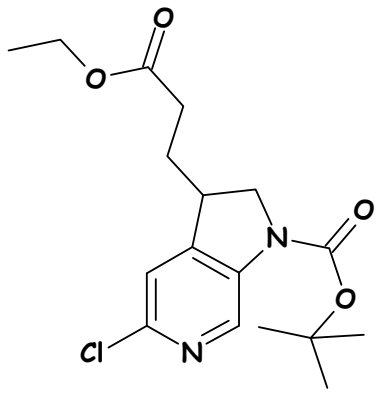
354.84 g.mol^{-1}

[176] Prepared according to the literature : Rewcastle, G. W.; Denney, W. A.; Winters, R. T.; Colbry, N. L.; Showalter, H. D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, *18*, 2221.

5-Chloro-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-2,3-dihydro-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester III-45 was prepared according to Method III-1: The reaction was carried out with compound **III-43** (486 mg, 1.81 mmol) and the xanthate derivative (830 mg, 3.99 mmol, 2.2 eq) in 1,2-dichloroethane (15 mL). DLP (1.449 g, 3.64 mmol, 2.01 eq) was added in portions (15 mol% per 90 min) until the disappearance of the starting material. The crude mixture was then evaporated in vacuo and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 85:15) to give compound **III-45** in **68 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.94 (7.52) (brs, 1H, C*H*ar.), 7.04 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.4 Hz), 4.09 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.10 (m, 1H, NCH_2), 3.60 (m, 1H, NCH_2), 3.33 (m, 1H, C*H*), 2.52–2.51 (m, 2H, CH_2), 2.20 (m, 1H, CH_2), 1.90 (m, 1H, CH_2), 1.51 (brs, 9H, CH_3), 1.22 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	172.8 (*C*O), 155.5 (*C*O), 152.2 (*C*ar.), 143.7 (*C*ar.), 136.5 (*C*ar.), 123.6 (*C*Har.), 122.4 (*C*Har.), 81.6 (*C*), 60.5 (O*C*H_2), 52.4 (N*C*H_2), 39.9 (*C*H), 31.6 (*C*H_2), 29.0 (*C*H_2), 28.3 (3x*C*H_3), 14.2 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2979, 2931, 1732, 1710, 1588, 1478, 1445, 1369, 1336, 1256, 1146, 1116, 1024, 829, 732.
Mass (NH_3 ionisation)	355, 357 (MH^+).
HRMS (EI+)	Calculated 354.13464 / Measured 354.13481

III-44.



$C_{17}H_{23}ClN_2O_4$

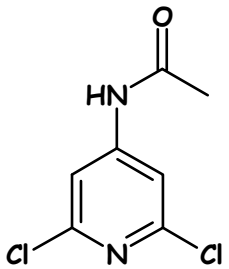
354.84 g.mol^{-1}

5-Chloro-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-2,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester III-44 was obtained as minor product of the previous reaction : by flash chromatography, (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 85:15 to 7:3), compound **III-44** was obtained in **18 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.79 (8.43) (brs, 1H, C*H*ar.), 7.12 (s, 1H, C*H*ar.), 4.16 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.12 (m, 1H, NCH_2), 3.67 (m, 1H, NCH_2), 3.46 (m, 1H, C*H*), 2.40–2.36 (m, 2H, CH_2), 2.11 (m, 1H, CH_2), 1.90 (m, 1H, CH_2), 1.57 (brs, 9H, CH_3), 1.28 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	172.5 (*C*O), 151.9 (*C*O), 147.3 (*C*ar.), 143.9 (*C*ar.), 138.7 (*C*ar.), 135.3 (*C*Har.), 119.9 (*C*Har.), 81.9 (*C*), 60.9 (O*C*H_2), 53.3 (N*C*H_2), 38.2 (*C*H), 31.3 (*C*H_2), 29.6 (*C*H_2), 28.5 (3x*C*H_3), 14.3 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2978, 2931, 1732, 1713, 1592, 1484, 1469, 1385, 1335, 1252, 1162, 1077, 1028, 854, 765.
Mass (NH_3 ionisation)	355, 357 (MH^+).
HRMS (EI+)	Calculated / Measured

354.13464 354.13527

III-46.



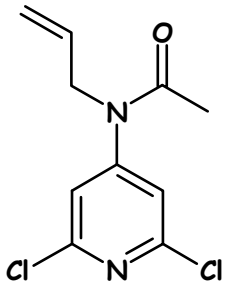
$C_7H_6Cl_2N_2O$

205.04 g.mol^{-1}

***N*-(2,6-Dichloro-pyridin-4-yl)-acetamide III-46** : To a solution of 2,6-dichloro-pyridin-4-ylamine (500 mg, 3.07 mmol) and DMAP (550 mg, 4.50 mmol, 1.5 eq) in 1,2-dichloroethane (20 mL) was added acetyl chloride (0.6 mL, 5.55 mmol, 1.8 eq). The solution was refluxed for 2 hours. More acetyl chloride (0.5 mL, 4.63 mmol, 1.5 eq) was then added and the solution was refluxed for further 3 hours. After cooling, the crude mixture was treated with saturated aqueous $NaHCO_3$, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 2:8) to give compound **III-46** in **99 %** yield as a white foam.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.72 (brs, 1H, N*H*), 7.53 (s, 2H, C*H*ar.), 2.24 (s, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	170.0 (*C*O), 151.0 (2x*C*ar.), 149.3 (*C*ar.), 112.1 (2x*C*Har.), 24.6 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3415, 3130, 1720, 1575, 1483, 1424, 1369, 1282, 1223, 1166, 1096, 1013.
Mass (NH_3 ionisation)	205, 207, 209 (M^+).

III-47.



$C_{10}H_{10}Cl_2N_2O$

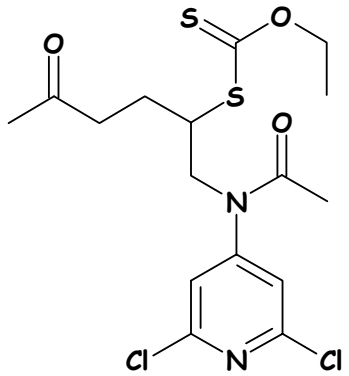
245.11 g.mol^{-1}

***N*-Allyl-*N*-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-acetamide III-47** : To a solution of acetamide **III-46** (100 mg, 0.49 mmol) in dimethylformamide (5 mL) under argon was added NaH (55% suspension in mineral oil) (30 mg, 0.69 mmol, 1.4 eq). After 20 min, allyl bromide (0.04 mL, 0.51 mmol, 1.0 eq) was added. The solution was stirred at r.t. overnight. The crude mixture was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl. The solvent was removed in vacuo and the mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1) to give compound **III-47** in **82 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.21 (s, 2H, C*H*ar.), 5.87 (tdd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=4.8 Hz, 10.2 Hz, 17.0 Hz), 5.27 (d, 1H, CH=CH_2, *J*=10.2 Hz), 5.17 (d, 1H, CH=CH_2, *J*=17.1 Hz), 4.32 (d, 2H, NCH_2, *J*=4.8 Hz), 2.16 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	170.0 (*C*O), 154.0 (*C*ar.), 151.2 (2x*C*ar.), 132.0 (*C*H=CH_2), 119.3 (2x*C*Har.), 118.2 (CH=*C*H_2), 52.1 (*C*H_2), 23.2 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3084, 2931, 1683, 1575, 1539, 1430, 1369, 1291, 1221, 1173, 1101, 988, 928, 816.
Mass (NH_3 ionisation)	245, 247, 249 (M^+).

III-48.



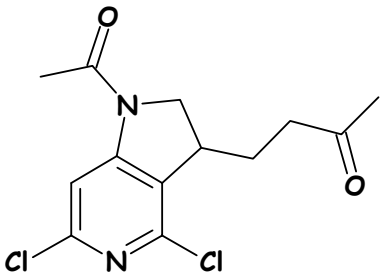
$C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3S_2$

423.38 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-amino]-methyl}-4-oxo-pentyl) ester ethyl ester III-48 was prepared according to Method III-1: The reaction was carried out with compound **III-47** (127 mg, 0.52 mmol) and the xanthate derivative (238 mg, 1.33 mmol, 2.6 eq) in 1,2-dichloroethane (0.7 mL). DLP (371 mg, 0.93 mmol, 1.8 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 2:8), compound **III-48** was obtained in **35 %** yield as a pale yellow oil, along with starting material (**30 %**) and the cyclised product **III-49** (**30 %**).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.25 (s, 2H, C*H*ar.), 4.57 (q, 2H, OC*H*$_2$, *J*=7.1 Hz), 4.25 (m, 1H, NC*H*$_2$), 3.78–3.69 (m, 2H, NC*H*$_2$ and SC*H*), 2.62 (t, 2H, C*H*$_2$, *J*=6.8 Hz), 2.14 (m, 1H, C*H*$_2$), 2.13 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.05 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.68 (m, 1H, C*H*$_2$), 1.37 (t, 3H, C*H*$_3$, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.0 (*C*S), 207.4 (*C*O), 169.5 (N*C*O), 153.7 (*C*ar.), 151.7 (2x*C*ar.), 121.9 (2x*C*Har.), 70.7 (O*C*H_2), 51.5 (N*C*H_2), 49.2 (S*C*H), 40.0 (*C*H_2), 30.2 (*C*H_3), 24.6 (*C*H_2), 23.0 (*C*H_3), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3078, 2929, 1718, 1685, 1577, 1542, 1430, 1368, 1288, 1219, 1162, 1115, 1046, 987, 816, 730.
Mass (NH_3 ionisation)	423, 425, 427 (M^+).

III-49.



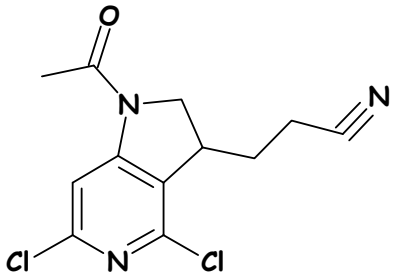
$C_{13}H_{14}Cl_2N_2O_2$

301.17 g.mol^{-1}

4-(1-Acetyl-4,6-dichloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl)-butan-2-one III-49 was prepared according to Method III-2: The reaction was carried out with compound **III-45** (74 mg, 0.17 mmol) in chlorobenzene (4 mL). DLP (130 mg, 0.33 mmol, 1.9 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 0:10), compound **III-49** was obtained in **74 %** yield as a white solid.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.00 (s, 1H, C*H*ar.), 4.19 (dd, 1H, NCH_2, *J*=10.3 Hz, 9.8 Hz), 3.88 (dd, 1H, NCH_2, *J*=2.2 Hz, 10.3 Hz), 3.48 (m, 1H, C*H*), 2.45 (t, 2H, COCH_2, *J*=7.4 Hz), 2.19 (m, 1H, CH_2), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.15 (s, 3H, CH_3), 1.95 (m, 1H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	207.5 (*C*O), 170.0 (N*C*O), 153.1 (*C*ar.), 150.7 (*C*ar.), 145.4 (*C*ar.), 126.8 (*C*ar.), 110.8 (*C*Har.), 55.2 (N*C*H_2), 39.9 (*C*H_2), 37.9 (*C*H), 30.1 (*C*H_3), 26.6 (*C*H_2), 24.2 (*C*H_3).

III-50.



$C_{12}H_{11}Cl_2N_3O$

284.15 g.mol^{-1}

3-(1-Acetyl-4,6-dichloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl)-propionitrile III-50 was prepared according to Method III-1: The reaction was carried out with compound **III-47** (247 mg, 1.01 mmol) and the xanthate derivative (415 mg, 2.57 mmol, 2.5 eq) in 1,2-dichloroethane (8 mL). DLP (1.22 g, 3.06 mmol, 3.0 eq) was added in portions (15 mol% per hour) until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 2:8), compound **III-50** was obtained in **75 %** yield as white crystals (mp = 138–142°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.95 (s, 1H, C*H*ar.), 4.28 (dd, 1H, NCH_2, *J*=10.9 Hz, 9.8 Hz), 4.00 (dd, 1H, NCH_2, *J*=3.2 Hz, 10.9 Hz), 3.58 (m, 1H, C*H*), 2.50–2.34 (m, 2H, NCH_2), 2.26 (m, 1H, CH_2), 2.23 (s, 3H, CH_3), 1.99 (m, 1H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	170.0 (N*C*O), 153.1 (*C*ar.), 150.9 (*C*ar.), 145.2 (*C*ar.), 125.4 (*C*ar.), 118.7 (*C*N), 110.7 (*C*Har.), 54.3 (N*C*H_2), 37.7 (*C*H), 28.1 (*C*H_2), 24.2 (*C*H_3), 14.5 (*C*H_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3130, 2984, 2937, 2362, 1692, 1584, 1563, 1450, 1424, 1382, 1317, 1247, 1227, 1041.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	50.73	3.90
Found (%)	50.59	3.79

Mass (NH_3 ionisation) 284, 286, 288 (M^+) ; 301, 303 (M^++NH_3).

Chapitre IV

Method IV-1 General procedure for the preparation of allylic amides

To a stirred solution of freshly distilled vinylacetic acid in dry dichloromethane (0.4 mol.L^{-1}) at r.t. was added under argon, oxalyl chloride (1.1 eq) followed by a few drops of dry dimethylformamide. When gas evolution had ceased, the mixture was transferred *via* canula into the solution of the appropriate amine (0.5 eq) in dichloromethane or 1,2-dichloroethane (0.1 mol.L^{-1}). The reaction mixture was then stirred at r.t. or refluxed and on consumption of starting material (monitored by TLC), the crude mixture was cooled to r.t., neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography to give the allylic amide.

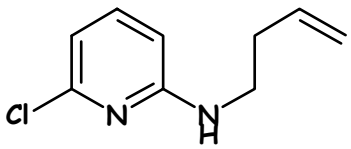
Method IV-2 : General procedure for the radical intermolecular addition

The olefin and the xanthate derivative were dissolved in 1,2-dichloroethane and the solution was refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added (5 mol%) to the refluxing solution, followed by additional portions (2.5 mol% every 90 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When the starting material was totally consumed, the crude mixture was cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography to give the adduct compound.

Method IV-3 : General procedure for the radical intramolecular cyclization

The xanthate derivative was dissolved in chlorobenzene and the solution was refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added to the refluxing solution by portions (20 mol% every 20 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When the starting material was totally consumed the crude mixture was cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography to give the cyclized compound.

IV-01.



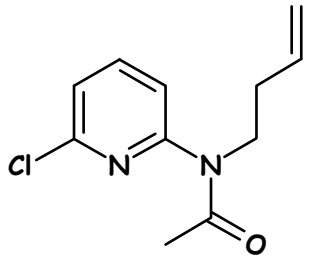
$C_9H_{11}ClN_2$

182.65 g.mol^{-1}

But-3-enyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amine IV-01 : compound **IV-01** was prepared by heating a mixture of 2,6-dichloropyridine (1.52 g, 10.2 mmol) and but-3-enylamine (1.30 g, 18.2 mmol, 1.8 eq) in a sealed tube at 140°C for 42 hours. The crude reaction mixture was then concentrated in vacuo, dissolved in dichloromethane, treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give compound **IV-01** in **87 %** yield as an orange oil which was used without further purification.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.32 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=7.5 Hz, 8.2 Hz), 6.54 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.5 Hz), 6.23 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 5.81–5.74 (m, 1H, C*H*=CH_2), 5.12 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.1 Hz, 16.9 Hz), 5.08 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.1 Hz, 10.1 Hz), 4.76 (brs, 1H, N*H*), 3.28 (d, 2H, NCH_2, *J*=6.8 Hz), 2.37–2.32 (m, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	158.7 (*C*ar.), 149.6 (*C*ar.), 139.7 (*C*H=CH_2), 135.2 (*C*Har.), 117.5 (CH_2=CH), 111.8 (*C*Har.), 104.1 (*C*Har.), 41.1 (N*C*H_2), 33.5 (*C*H_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3421, 3287, 2926, 1598, 1565, 1503, 1438, 1414, 1326, 1162, 979.
Mass (NH_3 ionisation)	183, 185 (MH^+) ; 141, 143 (M^+-42).

IV-02.



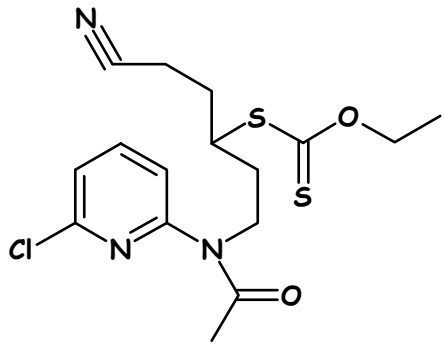
$C_{11}H_{13}ClN_2O$

224.69 g.mol^{-1}

***N*-But-3-enyl-*N*-(6-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide IV-02** : To a stirred solution of aminopyridine **IV-01** (359 mg, 1.96 mmol) and DMAP (679 mg, 5.55 mmol, 2.8 eq) in dichloromethane (20 mL) under argon at r.t was added acetyl chloride (0.55 mL, 7.73 mmol, 3.9 eq). The solution was then stirred at r.t for 1 hour. The crude mixture was then treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 2:3) to give compound **IV-02** in **97 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.67 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.20 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.17 (brs, 1H, C*H*ar.), 5.70 (tdd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=6.8 Hz, 10.2 Hz, 17.1 Hz), 4.99 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.6 Hz, *J*=17.1 Hz), 4.96 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.6 Hz, *J*=10.2 Hz), 3.88 (t, 2H, NCH_2, *J*=6.8 Hz), 2.28 (2t, 2H, CH_2, *J*=6.8 Hz), 2.03 (s, 3H, COCH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	170.1 (N*C*O), 155.0 (*C*ar.), 150.0 (*C*ar.), 140.4 (*C*Har.), 134.9 (*C*Har.), 122.2 (*C*Har.), 119.9 (*C*H=CH_2), 116.9 (C_2=CH), 47.1 (N*C*H_2), 32.7 (*C*H_2), 23.3 (CO*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2980, 1667, 1580, 1563, 1440, 1382, 1309, 1164, 988.
Mass (NH_3 ionisation)	225, 227 (MH^+).

IV-03.



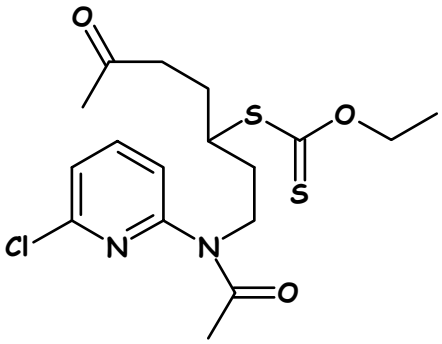
$C_{16}H_{20}ClN_3O_2S_2$

385.94 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid (1-{2-[acetyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amino]-ethyl}-3—cyano-propyl) ester ethyl ester IV-03 : the olefin **IV-02** (400 mg, 1.78 mmol) and xanthate derivative (597 mg, 3.70 mmol, 2.1 eq) were dissolved in 1,2-dichloroethane (1.3 mol.L^{-1}) and refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added (5 mol%) to the refluxing solution, followed by additional portions (2.5 mol% every 90 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. The starting material was totally consumed when 0.17 eq of DLP had been added. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 0:10) to give compound **IV-03** in **97 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.70 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 7.27 (brd, 1H, C*H*ar.), 7.21 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 4.59 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.96–3.92 (m, 2H, NCH_2), 3.78 (m, 1H, C*H*S), 2.52–2.47 (m, 2H, CH_2CN), 2.15 (m, 1H, CH_2), 2.06 (s, 3H, COCH_3), 2.03–1.94 (m, 3H, CH_2), 1.38 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 M Hz	212.5 (*C*S), 170.2 (N*C*O), 154.7 (*C*ar.), 150.0 (*C*ar.), 140.6 (*C*Har.), 122.3 (*C*Har.), 119.2 (*C*Har.), 119.0 (*C*N), 70.4 (O*C*H_2), 47.5 (*C*HS), 45.4 (*C*H_2), 32.3 (*C*H_2), 30.2 (*C*H_2), 23.4 (CO*C*H_3), 14.8 (*C*H_2), 13.7 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2982, 2936, 2246, 1672, 1580, 1562, 1434, 1385, 1290, 1222, 1164, 1111, 1047, 988, 736.
Mass (NH_3 ionisation)	385, 387 (M^+).

IV-04.



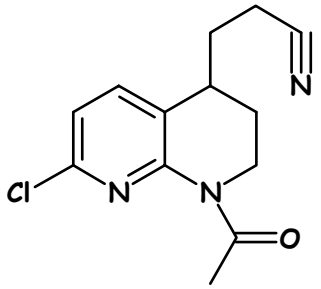
$C_{17}H_{23}ClN_2O_3S_2$

402.97 $g.mol^{-1}$

Dithiocarbonic acid (1-{2-[acetyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amino]-ethyl}-4-oxo-pentyl) ester ethyl ester IV-04 : the olefin **IV-02** (300 mg, 1.33 mmol) and xanthate derivative (454 mg, 2.55 mmol, 1.9 eq) were dissolved in 1,2-dichloroethane (0.9 $mol.L^{-1}$) and refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added (5 mol%) to the refluxing solution, followed by additional portions (2.5 mol% every 90 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. The starting material was totally consumed when 0.24 eq of DLP had been added. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:9) to give compound **IV-04** in **92 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.69 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.27 (brd, 1H, C*H*ar.), 7.20 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 4.58 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.95 (t, 2H, NCH_2, *J*=7.5 Hz), 3.69 (m, 1H, C*H*S), 2.57 (t, 2H, CH_2CO, *J*=7.5 Hz), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, NCOCH_3), 2.05–1.90 (m, 3H, CH_2), 1.80 (m, 1H, CH_2), 1.38 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.8 (*C*S), 207.7 (*C*O), 170.3 (N*C*O), 154.8 (*C*ar.), 149.9 (*C*ar.), 140.6 (*C*Har.), 122.2 (*C*Har.), 119.3 (*C*Har.), 70.2 (O*C*H_2), 48.4 (*C*HS), 45.7 (N*C*H_2), 40.5 (*C*H_2), 33.0 (*C*H_2), 30.1 (CO*C*H_3), 27.7 (*C*H_2), 23.5 (NCO*C*H_3), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2982, 2936, 1715, 1672, 1580, 1562, 1434, 1372, 1288, 1219, 1163, 1111, 1045, 987, 736.
Mass (NH_3 ionisation)	402 (M^+) ; 279, 281 (M^+-123).

IV-05.



$C_{13}H_{14}ClN_3O$

263.73 g.mol^{-1}

3-(1-Acetyl-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-4-yl)-propionitrile IV-05 : a solution of xanthate **IV-03** (670 mg, 1.73 mmol) in chlorobenzene (0.1 mol.L^{-1}) was refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added portionwise (20 mol% per 20 minutes) to the refluxing solution. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. The starting material was totally consumed when 1.2 eq of DLP had been added. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 0:10) to give compound **IV-05** in **72 %** yield as a yellow oil.

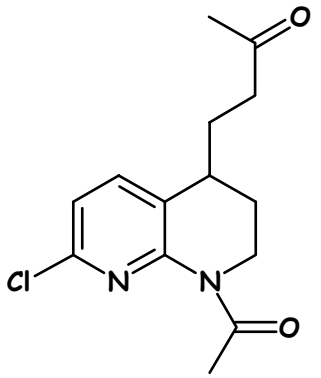
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.45 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 7.02 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 3.89–3.76 (m, 2H, NCH_2), 2.97 (m, 1H, C*H*), 2.47 (s, 3H, COCH_3), 2.42–2.38 (m, 2H, CH_2CN), 2.01–1.95 (m, 2H, CH_2), 1.84–1.77 (m, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	171.4 (N*C*O), 150.6 (*C*ar.), 147.1 (*C*ar.), 138.9 (*C*Har.), 124.2 (*C*ar.), 119.4 (*C*Har.), 118.8 (*C*N), 40.4 (CH_2), 34.9 (*C*H), 29.2 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.0 (CO*C*H_3), 15.0 (CH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	2994, 2246, 1733, 1667, 1586, 1563, 1434, 1371, 1313, 1269, 1110, 916, 732.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	59.21	5.35
Found (%)	58.76	5.39

Mass (NH_3 ionisation) 264 (MH^+).

IV-06.



$C_{14}H_{17}ClN_2O_2$

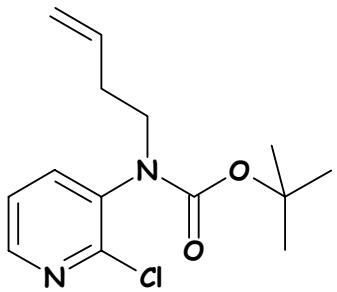
280.76 g.mol^{-1}

4-(1-Acetyl-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-4-yl)-butan-2-one IV-06 : a solution of xanthate **IV-04** (500 mg, 1.24 mmol) in chlorobenzene (0.1 mol.L^{-1}) was refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added portionwise (20 mol% per 20 minutes) to the refluxing solution. The

reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. The starting material was totally consumed when 1.4 eq of DLP had been added. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 0:10) to give compound **IV-06** in **74 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.55 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 7.07 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 3.94–3.83 (m, 2H, NCH_2), 2.84 (m, 1H, C*H*), 2.57 (t, 2H, CH_2CO, *J*=7.4 Hz), 2.54 (s, 3H, CH_3), 2.20 (s, 3H, NCOCH_3), 2.07–1.92 (m, 3H, CH_2), 1.76 (m, 1H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	207.6 (*C*O), 171.3 (N*C*O), 150.6 (*C*ar.), 146.3 (*C*ar.), 138.9 (*C*Har.), 126.0 (*C*ar.), 119.2 (*C*Har.), 40.6 (N*C*H_2), 40.4 (*C*H_2), 35.1 (*C*H), 30.0 (CO*C*H_3), 27.4 (*C*H_2), 26.9 (*C*H_2), 25.9 (NCO*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2939, 1715, 1668, 1585, 1558, 1434, 1369, 1311, 1269, 1221, 1163, 1109, 1006, 732.
Mass (NH_3 ionisation)	281, 283 (MH^+).

IV-08.



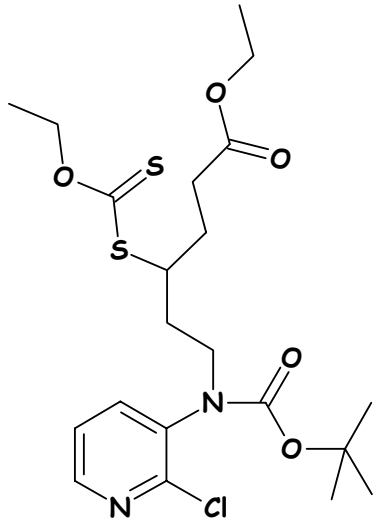
$C_{14}H_{19}ClN_2O_2$

282.77 g.mol^{-1}

But-3-enyl-(2-chloro-pyridin-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester IV-08. To a solution of (2-chloro-pyridin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester **III-39** (461 mg, 2.03 mmol) in dimethylformamide (20 mL) under argon was added NaH (55 % suspension in mineral oil) (115 mg, 2.63 mmol, 1.3 eq). After 10 min, 4-bromo-but-1-ene (0.6 mL, 5.9 mmol, 2.9 eq) was added. The solution was then refluxed for 2 hours. More 4-bromo-but-1-ene (0.05 mL, 0.5 mmol, 0.2 eq) was added and the solution was refluxed for further 3 hours. The crude mixture was cooled to r.t. and quenched with saturated aqueous NH_4Cl. The solvent was removed in vacuo and the mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 8:2) to give compound **IV-08** in **28 %** yield as a colourless oil. (mixture of rotamers)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.31 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.4 Hz, 4.3 Hz), 7.55 (7.62) (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.4 Hz), 7.27 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.3 Hz, 7.4 Hz), 5.74 (tdd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=6.8 Hz, 10.3 Hz, 17.8 Hz), 5.06 (d, 1H, CH=CH_2, *J*=17.8 Hz), 5.03 (d, 1H, CH=CH_2, *J*=10.3 Hz), 3.82 (m, 1H, NCH_2), 3.45 (m, 1H, NCH_2), 2.33–2.24 (m, 2H, CH_2), 1.33 (1.53) (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	153.8 (*C*O), 150.8 (*C*ar.), 147.8 (*C*Har.), 138.9 (*C*ar.), 136.7 (*C*Har.), 135.1 (*C*H=CH_2), 122.8 (*C*Har.), 117.0 (CH=*C*H_2), 81.0 (*C*), 48.4 (*C*H_2), 32.8 (*C*H_2), 28.1 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3077, 2978, 2932, 1713, 1698, 1564, 1454, 1409, 1392, 1367, 1311, 1253, 1154, 1060, 918, 770.
Mass (NH_3 ionisation)	283, 285 (MH^+).

IV-09.



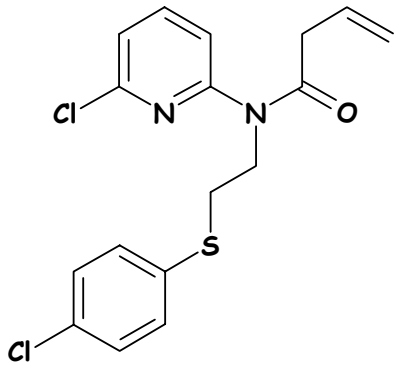
$C_{21}H_{31}ClN_2O_5S_2$

491.07 g.mol^{-1}

6-[*tert*-Butoxycarbonyl-(2-chloro-pyridin-3-yl)-amino]-4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-hexanoic acid ethyl ester IV-09 was prepared according to Method IV-2: the reaction was carried out with compound **IV-08** (232 mg, 0.82 mmol) and the xanthate derivative (265 mg, 1.27 mmol, 1.55 eq) in 1,2-dichloroethane (2 mL). DLP (140 mg, 0.35 mmol, 0.43 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 65:35), compound **IV-09** was obtained in **62 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.32 (m, 1H, C*H*ar.), 7.60 (m, 1H, C*H*ar.), 7.28 (m, 1H, C*H*ar.), 4.63–4.56 (m, 2H, OCH_2), 4.11 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.86–3.75 (m, 2H, NCH_2 and SC*H*), 3.61 (m, 1H, NCH_2), 2.45–2.42 (m, 2H, COCH_2), 2.16–1.89 (m, 4H, CH_2), 1.42–1.38 (m, 3H, CH_3), 1.34 (s, 9H, CH_3), 1.24 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.7 (*C*S), 172.9 (O*C*O), 153.7 (N*C*O), 150.7 (*C*ar.), 147.9 (*C*Har.), 138.6 (*C*Har.), 136.7 (*C*ar.), 123.1 (*C*Har.), 81.2 (*C*), 70.2 (O*C*H_2), 60.6 (O*C*H_2), 48.5 (*C*H), 47.2 (N*C*H_2), 33.2 (*C*H_2), 31.5 (*C*H_2), 29.7 (*C*H_2), 28.1 (3x*C*H_3), 14.3 (*C*H_3), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2979, 2933, 1706, 1456, 1409, 1367, 1308, 1216, 1164, 1111, 1052, 733.
Mass (NH_3 ionisation)	491, 493 (M^+) ; 435, 437 (M^+-56) ; 388, 390 (M^+-103)

IV-11.



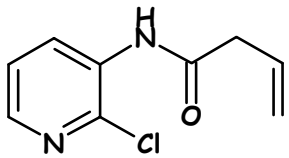
$C_{17}H_{16}Cl_2N_2OS$

367.30 g.mol^{-1}

But-3-enoic acid [2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-ethyl]-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amide IV-11 : To a stirred solution of compound **II-05** (221 mg, 0.74 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) under argon at r.t. was added *N*,*N*-dimethylaniline (180 mg, 1.42 mmol, 1.94 eq) and freshly prepared vinylacetyl chloride (174 mg, 1.66 mmol, 2.24 eq). The solution was then refluxed for 2 hours and after cooling to r.t., water was added. The crude mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried and concentrated in vacuo. The residue was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 7:3), to give compound **IV-11** in **52 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.70 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.31–7.23 (m, 6H, C*H*ar.), 5.92 (m, 1H, C*H*=CH_2), 5.15 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.3 Hz, 10.2 Hz), 5.04 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.3 Hz, 17.2 Hz), 4.00 (m, 2H, CH_2), 3.23 (m, 2H, CH_2), 3.12 (d, 2H, CH_2, *J*=6.6 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	171.1 (*C*O), 154.7 (*C*ar.), 150.2 (*C*ar.), 140.6 (*C*Har.), 133.9 (*C*ar.), 131.9 (*C*ar.), 131.1 (*C*Har.), 129.9 (2x*C*Har.), 129.2 (2x*C*Har.), 122.5 (*C*Har.), 119.3 (CH_2=*C*H), 118.5 (*C*H_2=CH), 47.8 (*C*H_2), 40.1 (*C*H_2), 30.9 (*C*H_2).

IV-13.



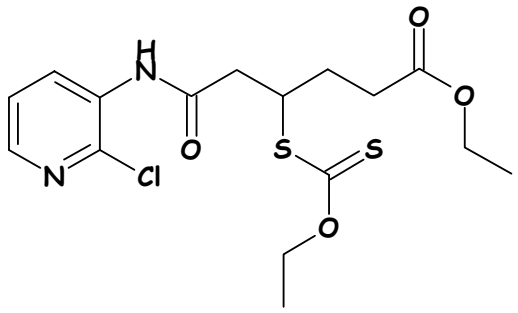
$C_9H_9ClN_2O$

196.64 g.mol^{-1}

But-3-enoic acid (2-chloro-pyridin-3-yl)-amide IV-13 was prepared according to Method IV-01. Reaction of vinylacetic acid (0.67 mL, 7.88 mmol, 1.95 eq), oxalyl chloride (0.73 mL, 8.36 mmol, 2.1 eq) and 2-chloro-pyridin-3-ylamine (508 mg, 4.03 mmol, 1 eq) at r.t. afforded after flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1) compound **IV-13** in **85 %** yield as white crystals (mp = 73–76°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.76 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.1 Hz), 8.12 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.6 Hz, 4.6 Hz), 7.95 (brs, 1H, N*H*), 7.27 (m, 1H, C*H*ar.), 6.06 (m, 1H, C*H*=CH_2), 5.44 (m, 2H, CH=CH_2), 3.27 (dd, 2H, CH_2, *J*=0.8 Hz, 7.2 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	169.3 (*C*O), 143.7 (*C*Har.), 139.8 (*C*ar.), 131.9 (*C*ar.), 130.2 (*C*Har.), 129.0 (*C*Har.), 123.4 (*C*H=CH_2), 121.6 (CH_2=*C*H), 42.7 (*C*H_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3410, 3381, 3049, 1701, 1584, 1508, 1454, 1389, 1299, 1249, 1207, 1077, 1057, 938.
Mass (NH_3 ionisation)	197, 199 (MH^+).

IV-14.

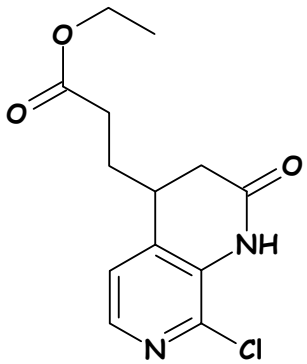


$C_{16}H_{21}ClN_2O_4S_2$
404.94 g.mol^{-1}

5-(2-Chloro-pyridin-3-ylcarbamoyl)-4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-pentanoic acid ethyl ester IV-14 was prepared according to Method IV-2: the reaction was carried out with compound **IV-13** (301 mg, 1.53 mmol) and the xanthate derivative (492 mg, 2.36 mmol, 1.55 eq) in 1,2-dichloroethane (1.5 mL). DLP (120 mg, 0.30 mmol, 0.19 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 4:6), compound **IV-14** was obtained in **86 %** yield as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.72 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.1 Hz), 8.12 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.6 Hz, 4.6 Hz), 8.05 (brs, 1H, N*H*), 7.26 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.6 Hz, 8.1 Hz), 4.66 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.12 (m, 1H, C*H*), 4.11 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.05 (dd, 1H, CH_2, *J*=4.9 Hz, 14.8 Hz), 2.78 (dd, 1H, CH_2, *J*=8.3 Hz, 14.8 Hz), 2.59–2.44 (m, 2H, CH_2), 2.27 (dtd, 1H, CH_2, *J*=4.9 Hz, 7.0 Hz, 8.3 Hz), 2.06 (m, 1H, CH_2), 1.43 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.23 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.7 (*C*S), 172.6 (O*C*O), 168.7 (N*C*O), 144.1 (*C*Har.), 139.9 (*C*ar.), 131.8 (*C*ar.) 129.2 (*C*Har.), 123.3 (*C*Har.), 70.6 (O*C*H_2), 60.8 (O*C*H_2), 47.4 (*C*H), 43.5 (*C*H_2), 31.8 (*C*H_2), 28.3 (*C*H_2), 14.3 (*C*H_3), 13.9 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3329, 2981, 2936, 1732, 1694, 1583, 1514, 1504, 1454, 1392, 1294, 1215, 1111, 1049, 802, 734.
Mass (NH_3 ionisation)	404, 406 (M^+).
HRMS (EI+)	Calculated 404.06314 / Measured 404.06267

IV-15.



$C_{13}H_{15}ClN_2O_3$
282.73 g.mol^{-1}

3-(8-Chloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,7]naphthyridin-4-yl)-propionic acid ethyl ester IV-15 was prepared prepared according to Method IV-3: the reaction was carried out with compound **IV-14** (520 mg,

1.28 mmol) in chlorobenzene (13 mL). DLP (628 mg, 1.58 mmol, 1.23 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 2:8), compound **IV-15** was obtained in **55 %** yield as white crystals (mp = 59–63°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

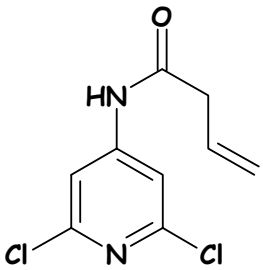
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.05 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.8 Hz), 7.93 (brs, 1H, N*H*), 7.08 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.8 Hz), 4.11 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.11 (dq, 1H, C*H*, *J*=4.0 Hz, 7.3 Hz), 2.78 (dd, 1H, CH_2, *J*=6.1 Hz, 16.5 Hz), 2.59 (dd, 1H, CH_2, *J*=3.8 Hz, 16.5 Hz), 2.32 (dt, 2H, CH_2, *J*=2.0 Hz, 7.3 Hz), 1.90–1.84 (m, 2H, CH_2), 1.24 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	172.4 (O*C*O), 169.0 (N*C*O), 143.4 (*C*Har.), 137.488 (*C*ar.), 137.0 (*C*ar.), 130.7 (*C*ar.), 122.1 (*C*Har.), 60.8 (O*C*H_2), 35.4 (*C*H), 35.2 (*C*H_2), 31.1 (*C*H_2), 28.1 (*C*H_2), 14.3 (*C*H_3).

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	55.23	5.35
Found (%)	55.03	5.41

Infrared (ν, cm^{-1})	3385, 2979, 2937, 1728, 1701, 1597, 1561, 1472, 1462, 1371, 1347, 1300, 1192, 1153, 1030.
Mass (NH_3 ionisation)	283, 285 (MH^+).

IV-17.



$C_9H_8Cl_2N_2O$

231.08 g.mol^{-1}

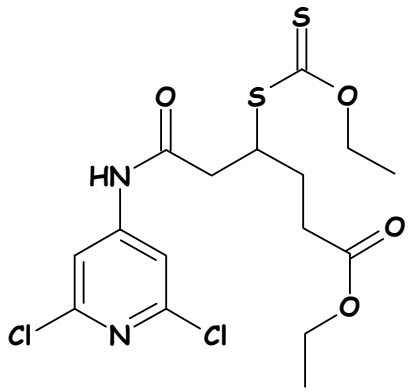
But-3-enoic acid (2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-amide IV-17 was prepared according to Method IV-01. Reaction of vinylacetic acid (0.67 mL, 7.88 mmol, 1.95 eq), oxalyl chloride (0.73 mL, 8.36 mmol, 2.1 eq) and 2,6-dichloro-pyridin-4-ylamine (657 mg, 4.03 mmol, 1 eq) in refluxing 1,2-dichloroethane (30 mL), afforded after flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1) compound **IV-17** in **84 %** yield as a light yellow foam.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	9.23 (brs, 1H, N*H*), 7.58 (s, 2H, C*H*ar.), 5.92 (tdd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=6.9 Hz, 10.2 Hz, 17.0 Hz), 5.24 (d, 1H, CH=CH_2, *J*=10.2 Hz), 5.21 (d, 1H, CH=CH_2, *J*=17.0 Hz), 3.22 (d, 2H, CH_2, *J*=6.9 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	170.9 (*C*O), 150.9 (2x*C*ar.), 149.2 (*C*ar.), 129.5 (2x*C*Har.), 120.6 (*C*H_2=CH), 112.6 (*C*H=CH_2), 42.2 (*C*H_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3268, 3160, 3079, 2984, 1694, 1574, 1504, 1433, 1371, 1338, 1293, 1262, 1164, 1096, 989, 924, 858, 817.
Mass (NH_3 ionisation)	231, 233, 235 (M^+).

HRMS (EI+)

Calculated	Measured
230.00137	230.00143

IV-18.



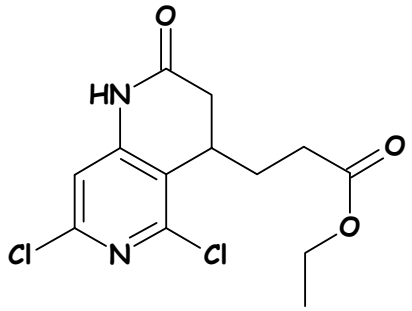
$C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_4S_2$

439.38 g.mol^{-1}

5-(2,6-Dichloro-pyridin-4-ylcarbamoyl)-4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-pentanoic acid ethyl ester IV-18 was prepared according to Method IV-2: the reaction was carried out with compound **IV-17** (299 mg, 1.29 mmol) and the xanthate derivative (409 mg, 1.97 mmol, 1.52 eq) in 1,2-dichloroethane (1.5 mL). DLP (60 mg, 0.15 mmol, 0.12 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 6:4), compound **IV-18** was obtained in **82 %** yield as a pale yellow foam.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	9.04 (brs, 1H, N*H*), 7.61 (s, 2H, C*H*ar.), 4.63 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.17 (m, 1H, C*H*), 4.16 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.2 Hz), 2.98 (dd, 1H, CH_2, *J*=5.0 Hz, 15.8 Hz), 2.79 (dd, 1H, CH_2, *J*=8.5 Hz, 15.8 Hz), 2.55 (t, 2H, CH_2, *J*=7.0 Hz), 2.18 (m, 1H, CH_2), 1.96 (m, 1H, CH_2), 1.42 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.27 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.5 (*C*S), 173.7 (O*C*O), 169.3 (N*C*O), 151.1 (2x*C*ar.), 148.8 (*C*ar.), 112.6 (2x*C*Har.), 70.8 (O*C*H_2), 61.3 (O*C*H_2), 46.4 (*C*H), 43.1 (*C*H_2), 31.4 (*C*H_2), 28.4 (*C*H_2), 14.2 (*C*H_3), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3327, 3161, 3076, 2982, 2934, 1714, 1574, 1504, 1429, 1372, 1292, 1218, 1162, 1111, 1096, 1049, 987, 912, 858, 817, 734.
Mass (NH_3 ionisation)	439, 441, 443 (M^+).

IV-19.



$C_{13}H_{14}Cl_2N_2O_3$

317.17 g.mol^{-1}

3-(5,7-Dichloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naphthyridin-4-yl)-propionic acid ethyl ester IV-19 was prepared according to Method IV-3: the reaction was carried out with compound **IV-18** (397 mg, 0.90 mmol) in chlorobenzene (9 mL). DLP (444 mg, 1.11 mmol, 1.23 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–

diethyl ether, 10:0 to 4:6), compound **IV-19** was obtained in **51 %** yield as white crystals (mp = 169–174°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	9.19 (brs, 1H, N*H*), 6.82 (s, 1H, C*H*ar.), 4.13 (dq, 2H, OCH_2, *J*=2.1 Hz, 7.1 Hz), 3.46 (m, 1H, C*H*), 2.80 (dd, 1H, CH_2, *J*=5.9 Hz, 16.8 Hz), 2.73 (dd, 1H, CH_2, *J*=1.8 Hz, 16.8 Hz), 2.41 (m, 2H, CH_2), 1.92 (m, 2H, CH_2), 1.26 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	172.6 (O*C*O), 171.3 (N*C*O), 149.4 (*C*ar.), 149.1 (*C*ar.), 147.6 (*C*ar.), 119.3 (*C*ar.), 110.2 (*C*Har.), 60.9 (OCH_2), 34.8 (CH_2), 32.4 (*C*H), 31.2 (CH_2), 27.8 (CH_2), 14.3 (CH_3).

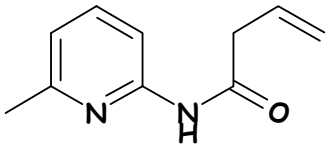
Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	49.23	4.45
Found (%)	49.33	4.56

Infrared (ν, cm^{-1}) 3385, 3128, 2928, 2856, 1724, 1710, 1589, 1572, 1493, 1455, 1433, 1370, 1295, 1184, 1164, 1110, 1097, 995.

Mass (NH_3 ionisation) 317, 319, 321 (M^+).

IV-20.



$C_{10}H_{12}N_2O$

176.22 g.mol^{-1}

But-3-enoic acid (6-methyl-pyridin-2-yl)-amide IV-20 : compound **IV-20** was prepared according to Method IV-01. Reaction of vinylacetic acid (0.78 mL, 9.17 mmol, 1.93 eq), oxalyl chloride (0.84 mL, 9.63 mmol, 2.0 eq) and 6-methyl-pyridin-2-ylamine (512 mg, 4.74 mmol, 1 eq) at r.t. in dichloromethane, afforded after flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 65:35) and recrystallization with heptane/ethyl acetate, compound **IV-20** in **71 %** yield as white crystals (mp = 36–40°C).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.00 (d, 2H, C*H*ar. and N*H*, *J*=8.2 Hz), 7.58 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz, 7.5 Hz), 6.89 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.5 Hz), 6.01 (tdd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=7.1 Hz, 10.2 Hz, 17.3 Hz), 5.33 (m, 1H, CH=CH_2, *J*=10.2 Hz), 5.31 (m, 1H, CH=CH_2, *J*=1.4 Hz, 17.3 Hz), 3.19 (d, 2H, CH_2, *J*=7.1 Hz), 2.44 (s, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	169.1 (*C*O), 156.9 (*C*ar.), 150.5 (*C*ar.), 138.8 (*C*Har.), 130.6 (*C*H=CH_2), 120.8 (*C*Har.), 119.4 (*C*Har.), 110.8 (CH_2=CH), 42.9 (CH_2), 24.1 (CH_3).

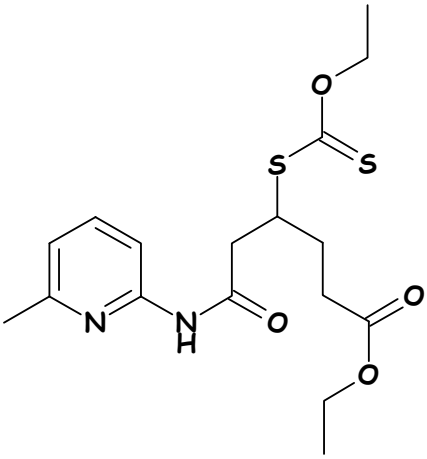
Infrared (ν, cm^{-1}) 3400, 3052, 2985, 1690, 1601, 1578, 1519, 1461, 1394, 1299, 1236, 1173, 1157, 1088, 996, 930

Mass (NH_3 ionisation) 177 (MH^+).

HRMS (EI+)

Calculated	Measured
176.09497	176.09501

IV-21.



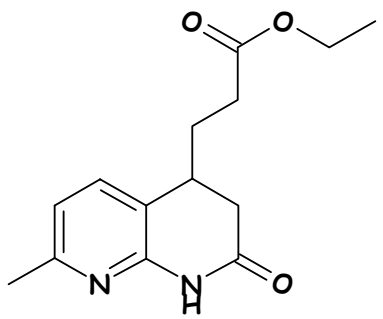
$C_{17}H_{24}N_2O_4S_2$

384.52 g.mol^{-1}

4-Ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-(6-methyl-pyridin-2-ylcarbamoyl)-pentanoic acid ethyl ester IV-21 : compound **IV-21** was prepared according to Method IV-2: the reaction was carried out with compound **IV-20** (305 mg, 1.73 mmol) and the xanthate derivative (655 mg, 3.15 mmol, 1.82 eq) in 1,2-dichloroethane (4 mL). DLP (133 mg, 0.33 mmol, 0.19 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1), compound **IV-21** was obtained in **90 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.23 (brs, 1H, N*H*), 7.97 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.1 Hz), 7.57 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=8.1 Hz, 7.5 Hz), 6.88 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.5 Hz), 4.62 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.18 (dddd, 1H, C*H*, *J*=4.9 Hz, 5.3 Hz, 7.6 Hz, 10.0 Hz), 4.11 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 2.91 (dd, 1H, CH_2, *J*=5.3 Hz, 15.3 Hz), 2.73 (dd, 1H, CH_2, *J*=7.6 Hz, 15.3 Hz), 2.58–2.46 (m, 2H, CH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.22 (m, 1H, CH_2), 2.05 (m, 1H, CH_2), 1.40 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.22 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.3 (*C*S), 172.7 (O*C*O), 168.3 (N*C*O), 156.9 (*C*ar.), 150.4 (*C*ar.), 138.7 (*C*Har.), 119.5 (*C*Har.), 111.0 (*C*Har.), 70.2 (O*C*H_2), 60.7 (O*C*H_2), 46.7 (*C*H), 42.5 (*C*H_2), 31.9 (*C*H_2), 28.7 (*C*H_2), 24.1 (*C*H_3), 14.2 (*C*H_3), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3315, 3064, 2982, 2935, 1732, 1694, 1602, 1579, 1538, 1455, 1397, 1376, 1301, 1215, 1155, 1112, 1050 ,912, 792, 734.
Mass (NH_3 ionisation)	383 (M^+-H^+).
HRMS (EI+)	Calculated 384.11776 — Measured 384.11814

IV-22.



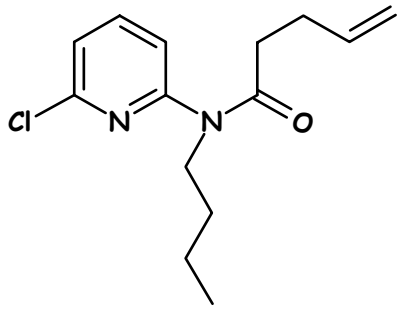
$C_{14}H_{18}N_2O_3$

262.31 g.mol^{-1}

3-(7-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-4-yl)-propionic acid ethyl ester IV-22 : compound **IV-22** was prepared according to Method IV-3: the reaction was carried out with compound **IV-21** (295 mg, 0.77 mmol) in chlorobenzene (8 mL). DLP (380 mg, 0.95 mmol, 1.24 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 0:10), compound **IV-22** was obtained in **65 %** yield as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	9.50 (s, 1H, N*H*), 7.35 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 6.79 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 4.10 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 2.96 (dddd, 1H, C*H*, *J*=4.0 Hz, 6.3 Hz, 7.1 Hz, 7.0 Hz), 2.76 (dd, 1H, CH_2, *J*=6.3 Hz, 16.3 Hz), 2.53 (dd, 1H, CH_2, *J*=4.0 Hz, 16.3 Hz), 2.49 (s, 3H, CH_3), 2.34–2.24 (m, 2H, CH_2), 1.96–1.82 (m, 2H, CH_2), 1.23 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	172.8 (O*C*O), 170.8 (N*C*O), 156.5 (*C*ar.), 149.8 (*C*ar.), 136.5 (*C*Har.), 118.1 (*C*Har.), 118.0 (*C*ar.), 60.6 (O*C*H_2), 36.3 (*C*H_2), 34.1 (*C*H), 31.3 (*C*H_2), 28.8 (*C*H_2), 23.6 (*C*H_3), 14.2 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3208, 3140, 2980, 2926, 1733, 1684, 1609, 1586, 1464, 1378, 1290, 1254, 1200, 1031, 913, 730.
Mass (NH_3 ionisation)	263 (MH^+).
HRMS (EI+)	Calculated 262.13175 — Measured 262.13128

IV-23.



$C_{14}H_{19}ClN_2O$

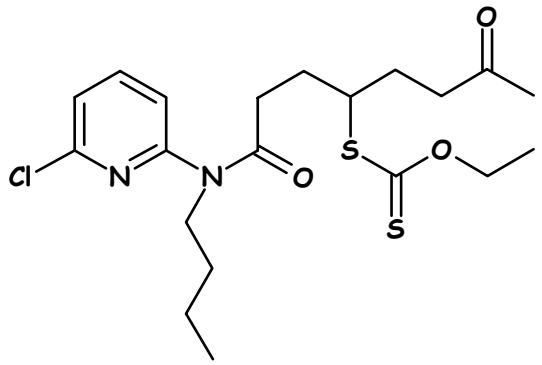
266.77 g.mol^{-1}

Pent-4-enoic acid butyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-amide IV-23 : To a solution of aminopyridine **II-04** (500 mg, 2.71 mmol) and DMAP (772 mg, 6.32 mmol, 2.3 eq) in 1,2-dichloroethane (15 mL) under argon, hept-4-enoyl chloride (2 eq, freshly prepared from 0.55 mL of hepten-4-oic acid and 0.51 mL of oxalyl chloride) was added and the solution was stirred at r.t. for 1 hour and then refluxed for 2 hours. On consumption of all starting material, the solution was cooled to r.t. and 1,2-dichloroethane was evaporated in vacuo. The crude

mixture was neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 4:1) to give compound **IV-23** in **81 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.71 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.24 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.19 (brd, 1H, C*H*ar.), 5.78 (m, 1H, C*H*=CH_2), 5.02–4.98 (dd, 2H, CH=CH_2, *J*=10.2 Hz, 17.2 Hz), 3.83 (t, 2H, NCH_2, *J* =7.7 Hz), 2.40–2.34 (m, 4H, CH_2), 1.55–1.49 (m, 2H, CH_2), 1.31 (septuplet, 2H, CH_2, *J*=7.3 Hz), 0.88 (t, 3H, CH_3, *J*=7.3 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	172.1 (N*C*O), 155.2 (*C*ar.), 150.3 (*C*ar.), 140.4 (*C*Har.), 137.4 (*C*Har.), 122.3 (*C*Har.), 119.8 (*C*H=CH_2), 115.3 (*C*H_2=CH), 47.8 (N*C*H_2), 34.5 (*C*H_2) 30.6 (*C*H_2), 29.5 (*C*H_2), 20.2 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3370, 3079, 2959, 2873, 2362, 1718, 1668, 1579, 1435, 1386, 1162, 1111, 915, 797.
Mass (NH_3 ionisation)	267, 269 (MH^+).

IV-24.



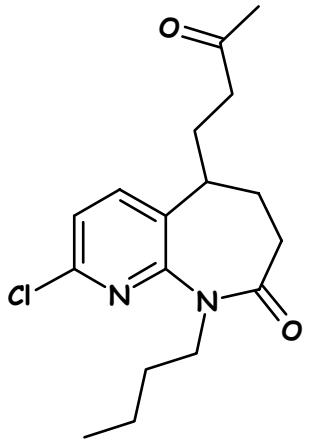
$C_{20}H_{29}ClN_2O_3S_2$

445.05 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid (1-{2-[butyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-carbamoyl]-ethyl}-4-oxo-pentyl) ester ethyl ester IV-24 was prepared according to Method IV-2: the reaction was carried out with compound **IV-23** (100 mg, 0.37 mmol) and the xanthate derivative (145 mg, 0.81 mmol, 2.2 eq) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL). DLP (36 mg, 0.09 mmol, 0.24 eq) was added in portions until the disappearance of the starting material. After purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 2:3) compound **IV-24** was obtained in **88 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.69 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.22 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.17 (brd, 1H, C*H*ar.), 4.58 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.79 (dd, 2H, NCH_2, *J*=8.5 Hz, 8.3 Hz), 3.70 (m, 1H, SC*H*), 2.57 (t, 2H, COCH_2, *J*=7.5 Hz), 2.39–2.27 (m, 2H, COCH_2), 2.12 (m, 1H, CH_2), 2.11 (s, 3H, COCH_3), 1.95 (m, 1H, CH_2), 1.89–1.79 (m, 2H, CH_2), 1.48 (quintuplet, 2H, CH_2, *J*=7.6 Hz), 1.37 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.27 (septuplet, 2H, CH_2, *J*=7.3 Hz), 0.86 (t, 3H, CH_3, *J*=7.3 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.9 (*C*S), 207.6 (*C*O), 171.7 (N*C*O), 154.8 (*C*ar.), 150.0 (*C*ar.), 140.5 (*C*Har.), 122.3 (*C*Har.), 119.7 (*C*Har.), 70.0 (O*C*H_2), 50.5 (S*C*H), 47.7 (N*C*H_2), 40.6 (*C*H_2), 32.2 (*C*H_2) 30.3 (*C*H_2), 30.0 (*C*H_2), 29.6 (CO*C*H_3), 28.2 (*C*H_2), 19.9 (*C*H_2), 13.7 (2x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2960, 1714, 1666, 1579, 1563, 1434, 1386, 1285, 1213, 1160, 1142, 1111, 1047, 987, 797.
Mass (NH_3 ionisation)	445, 447 (M^+) ; 322, 324 (M^+-123).

IV-25.



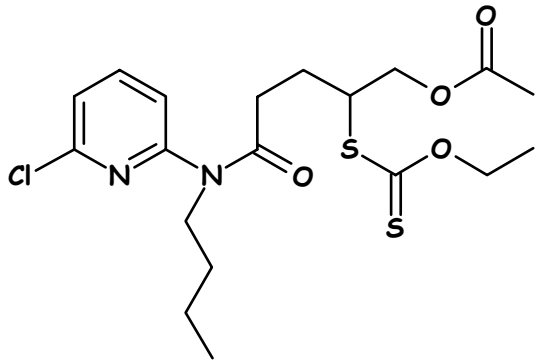
$C_{17}H_{23}ClN_2O_2$

322.84 g.mol^{-1}

9-Butyl-2-chloro-5-(3-oxo-butyl)-5,6,7,9-tetrahydro-pyrido[2,3-b]azepin-8-one IV-25 : a solution of xanthate **IV-24** (147 mg, 0.33 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.1 mol.L^{-1}) was refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added portionwise (20 mol% per 90 minutes) to the refluxing solution. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. The starting material was totally consumed when 1.9 eq of DLP had been added. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 2:3) to give compound **IV-25** in **59 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.52 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.0 Hz), 7.16 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.0 Hz), 4.08 (m, 1H, NCH_2), 3.88 (m, 1H, NCH_2), 2.74 (m, 1H, C*H*), 2.48–2.31 (m, 4H, CH_2), 2.17 (m, 1H, COCH_2), 2.12 (s, 3H, COCH_3), 2.02–1.92 (m, 2H, CH_2), 1.68–1.40 (m, 3H, CH_2), 1.27–1.22 (m, 2H, CH_2), 0.86 (t, 3H, CH_3, *J*=7.3 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	207.4 (*C*O), 172.2 (N*C*O), 155.0 (*C*ar.), 147.9 (*C*ar.), 137.2 (*C*Har.), 130.8 (*C*ar.), 121.3 (*C*Har.), 45.5 (N*C*H_2), 41.3 (*C*H_2), 37.1 (*C*H), 35.4 (*C*H_2) 33.7 (*C*H_2), 30.7 (*C*H_2), 30.1 (CO*C*H_3), 25.5 (*C*H_2), 20.4 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2956, 1715, 1673, 1575, 1562, 1444, 1407, 1373, 1299, 1145, 1106.
Mass (NH_3 ionisation)	323, 325 (MH^+).
HRMS (EI+)	Calculated 322.14480 — Measured 322.14495

IV-26.



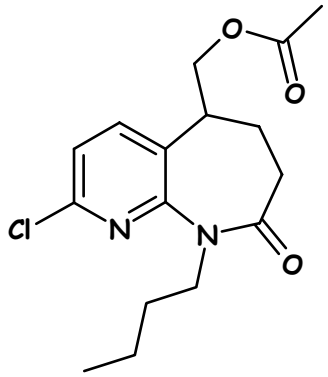
$C_{19}H_{27}ClN_2O_4S_2$

447.02 g.mol^{-1}

Acetic acid 4-[butyl-(6-chloro-pyridin-2-yl)-carbamoyl]-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-butyl ester IV-26 : xanthate **II-11** (200 mg, 0.58 mmol, 1 eq) and allyl acetate (0.25 mL, 2.31 mmol, 4 eq) were dissolved in 1,2-dichloroethane (1 mol.L^{-1}) and refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added (5 mol%) to the refluxing solution, followed by additional portions (2.5 mol% every 90 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. The starting material was totally consumed when 0.35 eq of DLP had been added. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 3:2) to give compound **IV-26** in **51 %** yield as a yellow oil and compound **II-20** (**10 %** yield) as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.71 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.24 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.17 (brd, 1H, C*H*ar.), 4.60 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.26 (dd, 1H, OCH_2, *J*=4.8 Hz, 11.4 Hz), 4.18 (dd, 1H, OCH_2, *J*=6.1 Hz, 11.4 Hz), 3.94 (m, 1H, SC*H*), 3.81 (t, 2H, NCH_2, *J*=7.6 Hz), 2.47–2.39 (m, 2H, CH_2), 2.21 (m, 1H, CH_2), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 1.92 (m, 1H, CH_2), 1.53–1.45 (quintuplet, 2H, CH_2, *J*=7.5 Hz), 1.39 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.30 (tq, 2H, CH_2, *J*=7.3 Hz, 7.5 Hz), 0.87 (t, 3H, CH_3, *J*=7.3 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	212.9 (*C*S), 171.6 (O*C*O), 170.7 (N*C*O), 154.9 (*C*ar.), 150.3 (*C*ar.), 140.6 (*C*Har.), 122.5 (*C*Har.), 119.8 (*C*Har.), 70.3 (O*C*H_2), 65.8 (O*C*H_2), 48.9 (S*C*H), 47.9 (N*C*H_2), 32.3 (*C*H_2) 30.5 (*C*H_2), 26.5 (*C*H_2), 20.9 (CO*C*H_3), 20.1 (*C*H_2), 13.8 (2x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2958, 2933, 1745, 1667, 1580, 1564, 1434, 1384, 1224, 1160, 1142, 1111, 1048, 797, 735.

IV-27.



$C_{16}H_{21}ClN_2O_3$

324.81 g.mol^{-1}

Acetic acid 9-butyl-2-chloro-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azepin-5-ylmethyl ester IV-27 : a solution of xanthate **IV-26** (131 mg, 0.29 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.1 mol.L^{-1}) was refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added portionwise (20 mol% per 90 minutes) to the refluxing solution. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. The starting material was totally consumed when 2 eq of DLP had been added. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 3:2) to give compound **IV-27** in **35 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.50 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.1 Hz), 7.17 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.1 Hz), 4.44 (dd, 1H, OCH_2, *J*=7.8 Hz, 11.4 Hz), 4.33 (dd, 1H, OCH_2, *J*=5.8 Hz, 11.4 Hz), 4.08 (m, 1H, NCH_2), 3.95 (m, 1H, NCH_2), 3.19 (m, 1H, C*H*), 2.46–2.39 (m, 2H, CH_2), 2.23 (m, 1H, CH_2), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 1.82–1.45 (m, 3H, CH_2), 1.30–1.23 (m, 2H, CH_2), 0.88 (t, 3H, CH_3, *J*=7.3 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	171.9 (O*C*O), 170.8 (N*C*O), 154.9 (*C*ar.), 148.4 (*C*ar.), 137.3 (*C*Har.), 128.4 (*C*ar.), 121.3 (*C*Har.), 64.0 (O*C*H_2), 45.8 (N*C*H_2), 37.2 (*C*H), 33.2 (*C*H_2) 31.8 (*C*H_2), 30.7 (*C*H_2), 20.8 (CO*C*H_3), 20.4 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3).

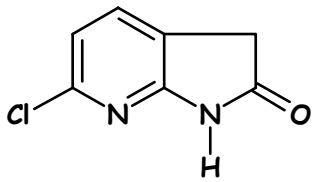
Infrared (ν, cm^{-1})	2957, 1745, 1674, 1580, 1563, 1445, 1408, 1369, 1231, 1113, 1042, 810.
Mass (NH_3 ionisation)	324, 326 (M^+) ; 341, 343 (M^++NH_3).

Chapitre V

Method V-1: General procedure for the hydrogenation

To a previously degassed solution of the chloropyridine in methanol and aqueous ammonium hydroxide (30-33% in water) at r.t. under argon, was added Pd/C (10%). Hydrogen was then bubbled into the solution for 5 min and the reaction was kept under hydrogen. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed, hydrogen was replaced by argon and the resulting mixture was filtered through celite and concentrated under reduced pressure.

V-01.



$C_7H_5ClN_2O$

168.58 g.mol^{-1}

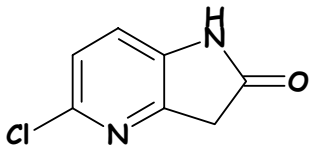
6-Chloro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one V-01 : A solution of compound **II-23** (103 mg, 0.46 mmol) in trifluoroacetic acid (9 mL) was refluxed for 4 hours. When starting material was totally consumed, the crude mixture was cooled to r.t and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 4:6) to give compound **V-01** in **77 %** yield as orange crystals (mp = 258–262°C, recrystallized with toluene/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.37 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 6.90 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 3.46 (s, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	176.2 (N*C*O), 157.6 (*C*ar.), 148.6 (*C*ar.), 134.3 (*C*Har.), 118.2 (*C*ar.), 117.4 (*C*Har.), 35.2 (CH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3683, 3408, 2927, 1747, 1607, 1448, 1428, 1308, 1224, 1095.

Elemental analysis	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calculated (%)	49.87	2.99
	Found (%)	49.94	3.16

Mass (NH_3 ionisation) 169, 171 (MH^+).

V-02.



$C_7H_5ClN_2O$

168.58 g.mol^{-1}

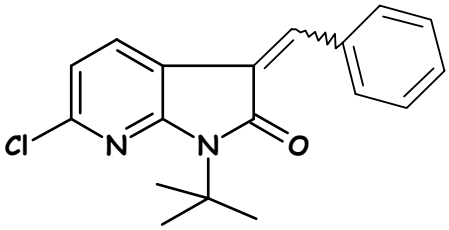
5-Chloro-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-one V-02 : A solution of compound **II-42** (160 mg, 0.71 mmol) in trifluoroacetic acid (10 mL) was refluxed for 5 hours. The crude mixture was cooled to r.t and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum

ether–diethyl ether, 10:0 to 0:10) to give compound **V-02** in **37 %** yield as a white solid, along with **30 %** of starting material.
Its spectroscopic data were identical to those described in the literature.[177]

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$+CD_3OD, 400 MHz	7.16 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 7.10 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 6.95 (brs, 1H, N*H*), 3.61 (s, 2H, CH_2).

HRMS (EI+)	Calculated	Measured
	168.00905	168.00916

V-03.

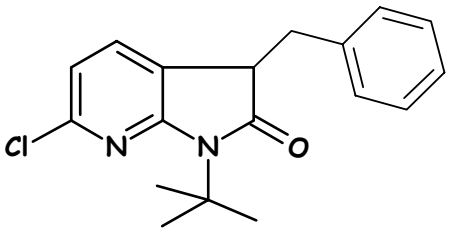


$C_{18}H_{17}ClN_2O$
312.80 g.mol^{-1}

3-Benzylidene-1-*tert*-butyl-6-chloro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one V-05 : To a solution of compound **II-23** (103 mg, 0.46 mmol) in toluene (4 mL), was added benzaldehyde (0.1 mL, 0.98 mmol, 2.1 eq) and two drops of piperidine. The solution was stirred at r.t. for 3 hours and when all starting material was consumed, the solvent was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 95:5) to give compound **V-03** in **88 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.85 (s, 1H, C*H*ar.), 7.70 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.0 Hz), 7.57–7.55 (m, 2H, C*H*ar.), 7.46 (m, 3H, C*H*ar.), 6.77 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.0 Hz), 1.82 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	168.5 (N*C*O), 158.5 (*C*ar.), 148.8 (*C*ar.), 138.1 (*C*Har.), 134.7 (*C*ar.), 130.6 (*C*Har.), 130.0 (*C*Har.), 129.3 (2x*C*Har.), 128.9 (2x*C*Har.), 125.6 (*C*ar.), 116.2 (*C*Har.), 114.6 (*C*ar.), 59.1 (*C*), 29.0 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2970, 2362, 2344, 1718, 1636, 1602, 1560, 1413, 1371, 1331, 1205, 1152, 1088, 989, 818, 733.
Mass (NH_3 ionisation)	312, 314 (M^+).

V-04.



$C_{18}H_{19}ClN_2O$
314.82 g.mol^{-1}

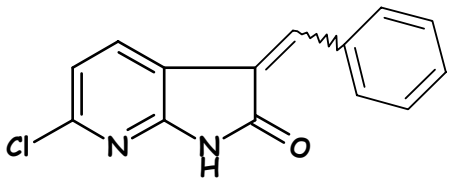
3-Benzyl-1-*tert*-butyl-6-chloro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one V-04 : To a solution of compound **II-23** (192 mg, 0.86 mmol) in toluene (8 mL), was added benzaldehyde (0.2 mL, 1.97 mmol, 2.3 eq) and two drops of piperidine. The solution was stirred at r.t. overnight and when all starting material was

[177] Robinson, R. P.; Donahue, K. M.; Son, P. S.; Wagy, S. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 287.

consumed, the solvent was evaporated in vacuo. The residue was then dissolved in methanol (2 mL) and stirred under argon at 0°C. Sodium borohydride (86 mg, 2.27 mmol, 2.6 eq) was then added in portions and the solution was stirred at r.t. for 2 hours under argon. Water was added to quench the reaction and the crude mixture was extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 85:15) to give compound **V-04** in **68 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.27–7.22 (m, 3H, C*H*ar.), 7.10–7.08 (m, 2H, C*H*ar.), 6.87 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 6.79 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 3.58 (dd, 1H, C*H*, *J*=4.5 Hz, 8.7 Hz), 3.40 (dd, 1H, CH_2, *J*=4.5 Hz, 13.6 Hz), 2.92 (dd, 1H, CH_2, *J*=8.8 Hz, 13.6 Hz), 1.66 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	177.1 (N*C*O), 159.0 (*C*ar.), 147.9 (*C*ar.), 136.9 (*C*ar.), 133.2 (*C*Har.), 129.4 (2x*C*Har.), 128.5 (2x*C*Har.), 127.0 (*C*Har.), 121.4 (*C*ar.), 116.4 (*C*Har.), 59.0 (*C*), 46.5 (*C*H), 36.9 (*C*H_2), 28.7 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2970, 2927, 1732, 1607, 1574, 1455, 1424, 1353, 1309, 1258, 1205, 1180, 1115, 1093, 990, 829, 813, 745, 700.
Mass (NH_3 ionisation)	314, 316 (M^+).

V-05.



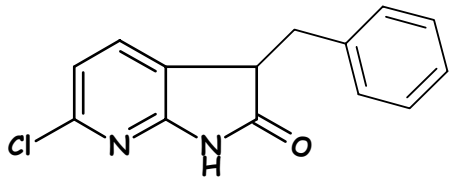
$C_{14}H_9ClN_2O$

256.69 g.mol^{-1}

3-Benzylidene-6-chloro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one V-03 : A solution of compound **V-03** (126 mg, 0.40 mmol) in trifluoroacetic acid (42 mL) was refluxed for 2 hours. When starting material was totally consumed, the crude mixture was cooled to r.t, concentrated in vacuo, neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 7:3) to give compound **V-05** in **89 %** yield as yellow crystals (mp = 204–208°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate). (mixture of diastereomers). The following data concerns the major diastereomer.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.38 (s, 1H, N*H*), 7.97 (s, 1H, C*H*), 7.83 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 7.63–7.61 (m, 2H, C*H*ar.), 7.54–7.58 (m, 3H, C*H*ar.), 6.89 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	168.2 (N*C*O), 155.7 (*C*ar.), 150.1 (*C*ar.), 140.3 (*C*Har.), 134.1 (*C*ar.), 132.0 (*C*Har.), 130.6 (*C*Har.), 129.5 (2x*C*Har.), 129.1 (2x*C*Har.), 125.0 (*C*ar.), 117.5 (*C*Har.), 114.7 (*C*ar.).
Infrared (ν, cm^{-1})	3449, 2358, 2340, 1741, 1598, 1428, 1419, 1151.
Mass (NH_3 ionisation)	257, 259 (MH^+).
HRMS (EI+)	Calculated 256.04035 — Measured 256.04110

V-06.



$C_{14}H_{11}ClN_2O$

258.71 g.mol^{-1}

3-Benzyl-6-chloro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one V-06 : A solution of compound **V-04** (46 mg, 0.15 mmol) in trifluoroacetic acid (2 mL) was refluxed for 4 hours. When starting material was totally consumed, the crude mixture was cooled to r.t and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 8:2) to give compound **V-06** in **98 %** yield as white crystals (mp = 152–156°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

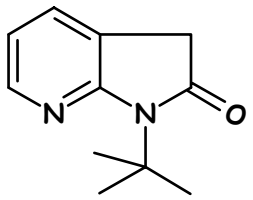
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	9.52 (s, 1H, N*H*), 7.32–7.24 (m, 3H, C*H*ar.), 7.18–7.16 (m, 2H, C*H*ar.), 6.82 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 6.77 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 3.78 (dd, 1H, C*H*, *J*=4.7 Hz, 10.0 Hz), 3.54 (dd, 1H, CH_2, *J*=4.7 Hz, 13.7 Hz), 2.84 (dd, 1H, CH_2, *J*=10.0 Hz, 13.7 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	177.6 (N*C*O), 156.6 (*C*ar.), 149.0 (*C*ar.), 137.1 (*C*ar.), 134.7 (*C*Har.), 129.3 (2x*C*Har.), 128.8 (2x*C*Har.), 127.2 (*C*Har.), 121.6 (*C*ar.), 117.3 (*C*Har.), 47.0 (*C*H), 36.2 (CH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3413, 1740, 1608, 1584, 1447, 1306, 1289, 1097.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	65.00	4.29
Found (%)	65.01	4.23

Mass (NH_3 ionisation) 259, 261 (MH^+).

V-07.



$C_{11}H_{14}N_2O$

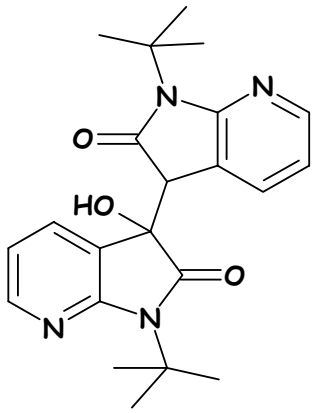
190.25 g.mol^{-1}

1-*tert*-Butyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one V-07 was prepared according to Method V-1 using a solution compound **II-23** (33 mg, 0.15 mmol) and ammonium hydroxide (2 mL, 30-33 % in water) in methanol (6 mL). Pd/C (24 mg, 10% Pd/C) was added and the solution was stirred under hydrogen for 90 min. The resulting mixture was filtered through celite and the solvent was then removed in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 85:15) to give compound **V-07** in **54 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.16 (d, 1H, C*H*ar., *J*=5.2 Hz), 7.40 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.2 Hz), 6.88 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=5.2 Hz, 7.2 Hz), 3.45 (s, 2H, CH_2), 1.78 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	175.1 (N*C*O), 160.2 (*C*ar.), 145.9 (*C*Har.), 130.9 (*C*Har.), 119.6 (*C*ar.), 117.2 (*C*Har.), 58.7 (*C*), 36.1 (CH_2), 28.9 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2968, 1723, 1614, 1587, 1423, 1398, 1361, 1312, 1201, 1164, 1095, 964, 847, 781, 635.

Mass (NH_3 ionisation)	191 (MH^+).	
HRMS (EI+)	Calculated 190.11062	Measured 190.11036

V-09.



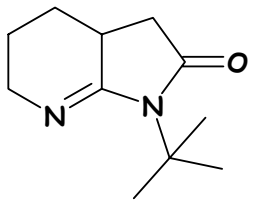
$C_{22}H_{26}N_4O_3$

394.48 g.mol^{-1}

1,1'-Di-*tert*-butyl-3-hydroxy-1,3,1',3'-tetrahydro-[3,3']bi[pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyl]-2,2'-dione V-09 was the second compound obtained from the previous reaction. Purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 7:3) gave compound **V-09** in **44 %** yield as a yellow solid.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.27 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.7 Hz, 5.2 Hz), 8.18 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=0.9 Hz, 5.1 Hz), 7.46 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.2 Hz), 6.98 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=5.2 Hz, 7.2 Hz), 6.72 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=5.1 Hz, 7.3 Hz), 6.49 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.3 Hz), 5.67 (brs, 1H, O*H*), 3.73 (s, 1H, C*H*), 1.73 (s, 9H, CH_3), 1.49 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	175.8 (*C*O), 175.2 (*C*O), 160.0 (*C*ar.), 159.4 (*C*ar.), 148.7 (*C*Har.), 147.4 (*C*Har.), 131.5 (*C*Har.), 131.3 (*C*Har.), 122.3 (*C*ar.), 118.0 (*C*Har.), 117.9 (*C*ar.), 117.3 (*C*Har.), 76.5 (*C*), 59.5 (*C*), 58.7 (*C*), 50.3 (*C*H), 28.7 (3x*C*H_3), 28.4 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3367, 2974, 2929, 1729, 1695, 1608, 1589, 1399, 1366, 1349, 1320, 1200, 1169, 1115.
Mass (NH_3 ionisation)	394 (M^+).
HRMS (EI+)	Calculated 394.20049 Measured 394.20060

V-08.



$C_{11}H_{18}N_2O$

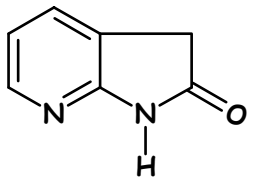
194.28 g.mol^{-1}

1-*tert*-Butyl-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one V-08 : To a solution of compound **V-01** (88 mg, 0.39 mmol) in ethanol (24 mL) under argon was added Pd/C (172 mg, 10% Pd/C). The solution was

stirred under a positive pressure of hydrogen (5 bars), at 50 °C for 3 hours. The resulting mixture was cooled to r.t., filtered through celite and the solvent was then removed in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1) to give compound **V-08** in **47 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	3.69 (dd, 1H, NC*H*$_2$, *J*=6.3 Hz, 16.7 Hz), 3.52 (dddd, 1H, C*H*$_2$N, *J*=2.4 Hz, 5.8 Hz, 10.5 Hz, 16.7 Hz), 2.60 (dd, 1H, COC*H*$_2$, *J*=9.4 Hz, 16.5 Hz), 2.43 (m, 1H, C*H*), 2.12 (dd, 1H, C*H*$_2$CO, *J*=9.0 Hz, 16.5 Hz), 2.06 (m, 1H, C*H*$_2$), 1.74 (m, 1H, C*H*$_2$), 1.60 (m, 1H, C*H*$_2$), 1.59 (s, 9H, C*H*$_3$), 1.35 (m, 1H, C*H*$_2$).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	175.5 (*C*O), 163.0 (*C*N), 57.4 (*C*), 47.3 (*C*H$_2$), 37.4 (*C*H$_2$), 33.9 (*C*H), 28.6 (3x*C*H$_3$), 25.6 (*C*H$_2$), 22.0 (*C*H$_2$).
Infrared (ν, cm^{-1})	2930, 2858, 1734, 1673, 1481, 1460, 1362, 1341, 1311, 1273, 1210, 1178, 1111, 939, 701.
Mass (NH_3 ionisation)	195 (MH$^+$).
HRMS (EI+)	Calculated 194.14192 / Measured 194.14185

V-10.



$C_7H_6N_2O$

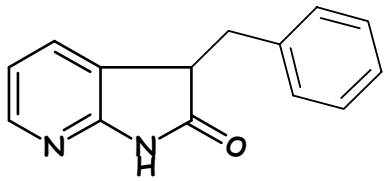
134.14 g.mol^{-1}

51,3-Dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one V-10 was prepared according to Method V-1 using a solution of compound **V-01** (58 mg, 0.34 mmol) and ammonium hydroxide (4 mL, 30-33 % in water) in methanol (6 mL). Pd/C (38 mg, 10% Pd/C) was added and the solution was stirred under hydrogen for 8 hours. The resulting mixture was filtered through celite and the solvent was then removed in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 0:10) to give compound **V-10** in **43 %** yield as a pink solid.
Its spectroscopic data were identical to those reported in the literature.[178]

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	9.90 (s, 1H, N*H*), 8.18 (d, 1H, C*H*ar., *J*=5.3 Hz), 7.50 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.2 Hz), 6.96 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=5.3 Hz, 7.2 Hz), 3.59 (s, 2H, C*H*$_2$).
Infrared (ν, cm^{-1})	3684, 3421, 3046, 1740, 1602, 1470, 1319, 1285, 1206, 1098.
Mass (NH_3 ionisation)	135 (MH$^+$).

[178] Teleha, C. A.; Greenberg, R. A.; Chorvat, R. J. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 145.

V-11.



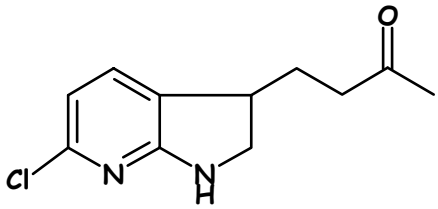
$C_{14}H_{12}N_2O$

224.26 g.mol^{-1}

3-Benzyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-one V-11 was prepared according to Method V-1 using a solution of compound **V-05** (65 mg, 0.25 mmol) and ammonium hydroxide (4 mL, 32% in water) in methanol (10 mL). Pd/C (42 mg, 10% Pd/C) was added and the solution was stirred under hydrogen for 3 hours. The solvent was then removed in vacuo and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 1:1) to give compound **V-11** in **68 %** yield as white crystals (mp = 154–158°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	9.13 (s, 1H, N*H*), 8.11 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.9 Hz), 7.32-7.26 (m, 3H, C*H*ar.), 7.20-7.18 (m, 2H, C*H*ar.), 6.88 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.2 Hz), 6.81 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.9 Hz, 7.2 Hz), 3.79 (dd, 1H, C*H*, *J*=4.6 Hz, 9.9 Hz), 3.56 (dd, 1H, CH_2, *J*=4.7 Hz, 13.7 Hz), 2.88 (dd, 1H, CH_2, *J*=10.0 Hz, 13.7 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	177.8 (N*C*O), 156.8 (*C*ar.), 146.4 (*C*Har.), 137.6 (*C*ar.), 132.8 (*C*Har.), 129.4 (2x*C*Har.), 128.7 (2x*C*Har.), 127.1 (*C*Har.), 123.6 (*C*ar.), 117.8 (*C*Har.), 47.3 (*C*H), 36.4 (CH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3418, 1731, 1609, 1496, 1470, 1324, 1210, 1100.
Mass (NH_3 ionisation)	225 (MH^+).
HRMS (EI+)	Calculated 224.09497 / Measured 224.09503

V-12.



$C_{11}H_{13}ClN_2O$

224.69 g.mol^{-1}

4-(6-Chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-butan-2-one V-12 : To a stirred solution of compound **III-23** (57 mg, 0.21 mmol) in methanol (2mL) at r.t., was added conc. HCl (1 mL). The solution was then refluxed for 1 hour. The solvent was then evaporated in vacuo and the residue was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 0:10) to give compound **V-12** in **64 %** yield as white crystals (mp = 88–92°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.16 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.4 Hz), 6.54 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.4 Hz), 4.53 (brs, 1H, N*H*), 3.76 (dd, 1H, NCH_2, *J*=8 Hz), 3.36–3.27 (m, 2H, NCH_2 and C*H*), 2.55–2.46 (m, 2H, COCH_2), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.01 (m, 1H, CH_2), 1.84 (m, 1H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	208.1 (*C*O), 164.4 (*C*ar.), 148.1 (*C*ar.), 133 (*C*Har.), 123.5 (*C*ar.), 111.6 (*C*Har.), 50.4 (N*C*H_2), 40.2 (*C*H_2), 38.5 (*C*H), 29.7 (*C*H_3), 28 (*C*H_2).

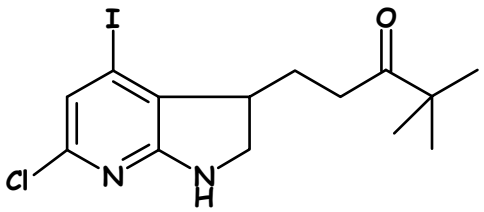
Infrared (ν, cm^{-1}) 3402, 1715, 1609, 1578, 1418.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	58.80	5.83
Found (%)	58.54	6.03

Mass (NH_3 ionisation) 225, 227 (MH^+).

V-13.



$C_{14}H_{18}ClIN_2O$

392.67 g.mol^{-1}

1-(6-Chloro-4-iodo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-4,4-dimethyl-pentan-3-one V-13 : To a stirred solution of compound **III-31** (180 mg, 0.41 mmol) in methanol (10 mL) and dichloromethane (2 mL) at r.t., was slowly added conc. HCl (4 mL). The solution was refluxed for 20 hours. The solvent was evaporated in vacuo, the residue was dissolved in water and treated with a solution of NaOH (1 mol.L^{-1}). The crude mixture was then filtered and the solid was dissolved in dichloromethane. The solution was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1) to give compound **V-13** in **63 %** yield as white crystals (mp = 143–147°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

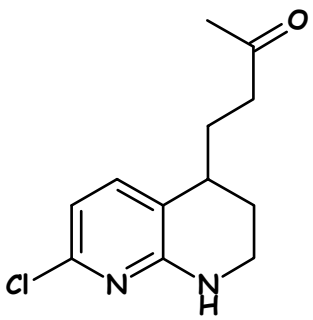
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz 6.91 (s, 1H, C*H*ar.), 4.77 (brs, 1H, N*H*), 3.76 (dt, 1H, NCH_2, *J*=1.8 Hz, 9.3 Hz), 3.41 (dd, 1H, NCH_2, *J*=2.7 Hz, 9.3 Hz), 3.25 (m, 1H, C*H*), 2.62–2.45 (m, 2H, COCH_2), 2.06–1.89 (m, 2H, CH_2), 1.14 (s, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz 215.2 (*C*O), 162.7 (*C*ar.), 147.9 (*C*ar.), 128.3 (*C*ar.), 120.0 (*C*Har.), 102.9 (*C*ar.), 48.5 (NCH_2), 44.2 (*C*), 41.7 (*C*H), 32.6 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.5 (3xCH_3).

Infrared (ν, cm^{-1}) 3684, 3599, 1702, 1604, 1586, 1555, 1410.

Mass (NH_3 ionisation) 392 (M^+).

V-14.



$C_{12}H_{15}ClN_2O$

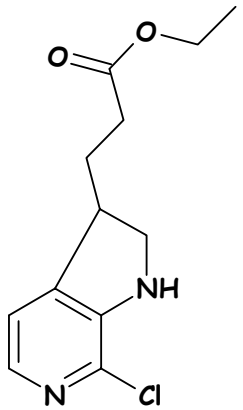
238.72 g.mol^{-1}

4-(7-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-4-yl)-butan-2-one V-14 : To a stirred solution of compound **IV-06** (143 mg, 0.50 mmol) in methanol (10 mL) at r.t., was added conc. HCl (2 mL). The solution was refluxed for 1 hour. The solvent was then evaporated in vacuo and the residue was dissolved in

water and treated with a solution of NaOH (1 mol.L^{-1}). The crude mixture was filtered and the solid was dissolved in dichloromethane. The solution was then dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 3:7) to give compound **V-14** in **68 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.08 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 6.42 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 6.29 (s, 1H, N*H*), 3.44–3.40 (m, 2H, NCH_2), 2.69 (m, 1H, C*H*), 2.47 (t, 2H, COCH_2, *J*=7.6 Hz), 2.13 (s, 3H, CH_3), 1.88–1.67 (m, 4H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	208.4 (*C*O), 155.9 (*C*ar.), 147.0 (*C*ar.), 138.1 (*C*Har.), 117.0 (*C*ar.), 110.5 (*C*Har.), 40.5 (N*C*H_2), 37.7 (*C*H_2), 34.3 (*C*H), 30.1 (*C*H_3), 28.6 (*C*H_2), 25.1 (*C*H_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3433, 2933, 1714, 1597, 1569, 1518, 1442, 1422, 1368, 1351, 1249, 1161, 1109.
Mass (NH_3 ionisation)	239, 241 (MH$^+$).

V-15.



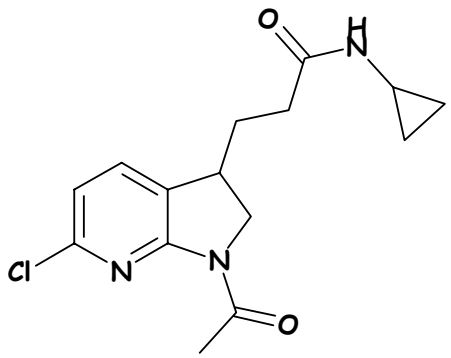
$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$

254.72 g.mol^{-1}

3-(7-Chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl)-propionic acid ethyl esterV-15 : To a solution of compound **III-42** (100 mg, 0.28 mmol) in dichloromethane (4 mL) was added trifluoroacetic acid (0.2 mL). The solution was then refluxed for 3 hours. When starting material was totally consumed, the crude mixture was cooled to r.t and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1) to give compound **V-15** in **94 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.75 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz), 6.97 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz), 4.12 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.00 (brs, 1H, N*H*), 3.77 (dt, 1H, NCH_2, *J*=1.2 Hz, 9.2 Hz), 3.41 (m, 1H, C*H*), 3.32 (ddd, 1H, NCH_2, *J*=1.2 Hz, 6.8 Hz, 8.3 Hz), 2.40–2.29 (m, 2H, CH_2), 2.10 (m, 1H, CH_2), 1.90 (m, 1H, CH_2), 1.24 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	172.9 (*C*O), 145.3 (*C*ar.), 142.2 (*C*ar.), 139.5 (*C*Har.), 131.9 (*C*ar.), 118.7 (*C*Har.), 60.7 (O*C*H_2), 52.3 (*C*H_2), 42.0 (*C*H), 31.6 (*C*H_2), 28.6 (*C*H_2), 14.3 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3408, 2981, 2927, 2855, 1729, 1669, 1602, 1566, 1486, 1434, 1373, 1308, 1173, 1096, 1030.
Mass (NH_3 ionisation)	255, 257 (MH$^+$).
HRMS (EI+)	Calculated 254.08221 / Measured 254.08226

V-16.



$C_{15}H_{18}ClN_3O_2$
307.78 g.mol^{-1}

3-(1-Acetyl-6-chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-*N*-cyclopropyl-propionamide V-16 : To a solution of compound **III-28** (212 mg, 0.63 mmol) in acetonitrile (10 mL) at r.t. was added cyclopropylamine (10 mL, 144.3 mmol, 232 eq). The solution was stirred at r.t. overnight and then the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, ethyl acetate–methanol, 10:0 to 85:15) to give compound **V-16** in **63 %** yield as colourless crystals (mp = 177–182°C, recrystallized with heptane/isopropanol).

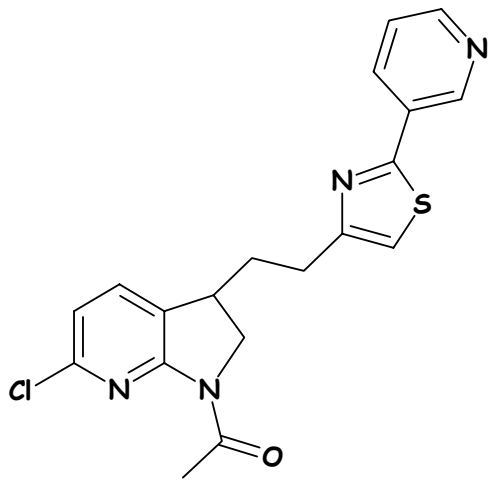
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.46 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=0.9 Hz, 7.8 Hz), 6.93 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 5.91 (brs, 1H, N*H*), 4.18 (dd, 1H, NCH_2, *J*=9.8 Hz, 12.1 Hz), 3.77 (dd, 1H, NCH_2, *J*=5.6 Hz, 12.1 Hz), 3.32 (m, 1H, C*H*), 2.69 (m, 1H, CH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 2.24–2.11 (m, 3H, CH_2), 1.80 (m, 1H, CH_2), 0.84–0.74 (m, 2H, CH_2), 0.60–0.46 (m, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	173.2 (*C*O), 170.2 (*C*O), 155.2 (*C*ar.), 148.5 (*C*ar.), 135.5 (*C*Har.), 127.6 (*C*ar.), 118.0 (*C*Har.), 51.8 (CH_2), 35.0 (*C*H), 32.7 (CH_2), 30.7 (CH_2), 25.1 (CH_3), 22.7 (*C*H), 6.6 (2xCH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3434, 3047, 2933, 1669, 1599, 1579, 1503, 1477, 1427, 1415, 1386, 1317, 1196, 1087.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	58.54	5.89
Found (%)	58.64	5.92

Mass (NH_3 ionisation) 308, 310 (MH^+).

V-17.



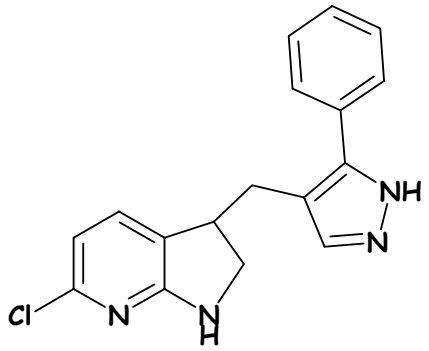
$C_{19}H_{17}ClN_4OS$

384.89 g.mol^{-1}

1-{6-Chloro-3-[2-(2-pyridin-3-yl-thiazol-4-yl)-ethyl]-2,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl}-ethanone V-17 : To a stirred solution of compound **III-25** (61 mg, 0.20 mmol) in chlorobenzene (7 mL) with anh. magnesium sulfate was added thionicotinamide (53 mg, 0.38 mmol, 1.9 eq) at r.t.. The solution was then refluxed for 10 hours. The resulting mixture was filtered and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 0:10) to give compound **V-17** in **74 %** yield as a yellow solid. (mixture of rotamers)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	9.15 (d, 1H, C*H*ar., *J*=1.8 Hz), 8.65 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.5 Hz, 4.8 Hz), 8.21 (ddd, 1H, C*H*ar., *J*=1.5 Hz, 1.8 Hz, 7.9 Hz), 7.48 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=0.9 Hz, 7.8 Hz), 7.39 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.8 Hz, 7.9 Hz), 7.00 (s, 1H, C*H*ar.), 6.92 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 4.26 (dd, 1H, CH_2, *J*=9.8 Hz, 12.1 Hz), 3.91 (dd, 1H, CH_2, *J*=5.6 Hz, 12.1 Hz), 3.33 (m, 1H, C*H*), 2.98–2.86 (m, 2H, CH_2), 2.67 (s, 3H, CH_3), 2.26 (m, 1H, CH_2), 2.99 (m, 1H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	170.2 (*C*O), 164.6 (*C*N), 157.4 (*C*S), 155.3 (*C*ar.), 150.7 (*C*Har.), 148.4 (*C*ar.), 147.7 (*C*Har.), 135.1 (*C*Har.), 133.7 (*C*Har.), 129.7 (*C*ar.), 127.9 (*C*ar.), 123.9 (*C*Har.), 117.8 (*C*Har.), 114.6 (*C*Har.), 52.1 (CH_2), 35.1 (*C*H), 34.7 (CH_2), 29.8 (28.5) (CH_2), 25.1 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2926, 2854, 1665, 1600, 1579, 1515, 1477, 1432, 1413, 1385, 1315, 1243, 1192, 1114, 1088, 1046, 1025, 998, 969.
Mass (NH_3 ionisation)	384, 386 (M^+).

V-18.



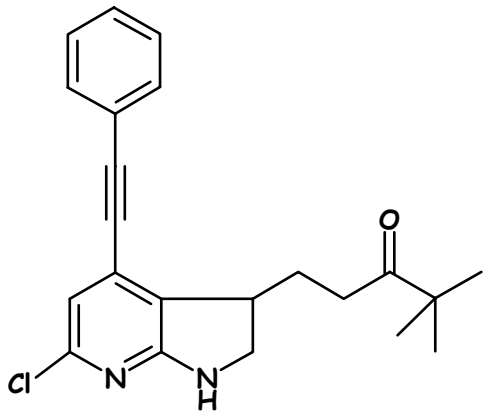
$C_{17}H_{15}ClN_4$

310.79 g.mol^{-1}

6-Chloro-3-(5-phenyl-1*H*-pyrazol-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine V-18 : To a solution of compound **III-29** (69 mg, 0.17 mmol) in THF (10 mL) at r.t., was added hydrazine hydrochloride (39 mg, 0.57 mmol, 3.4 eq). To the stirring solution was then added conc. HCl (3 mL) and the crude mixture was stirred at r.t. until cosumption of all starting material. The solvent was then evaporated in vacuo and the residue was dissolved in water and treated with a solution of NaOH (1 mol.L^{-1}). The crude mixture was filtered and the solid was dissolved in ethyl acetate. The solution was then dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, diethyl ether–ethyl acetate, 10:0 to 1:1) to give compound **V-18** in **85 %** yield as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.50-7.35 (m, 6H, C*H*ar.), 6.89 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.4 Hz), 6.40 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.4 Hz), 5.20 (brs, 1H, N*H*), 3.68 (t, 1H, NCH_2, *J*=9.2Hz), 3.48 (m, 1H, C*H*), 3.31 (dd, 1H, NCH_2, *J*=5.5 Hz, 9.2 Hz), 2.99 (dd, 1H, CH_2, *J*=6.9 Hz, 14.7 Hz), 2.91 (dd, 1H, CH_2, *J*=8.1 Hz, 14.7 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	164.2 (*C*N), 148.2 (*C*ar.), 145.2 (*C*ar.), 133.3 (*C*Har.), 132.1 (*C*Har.), 131.6 (*C*ar.), 128.9 (2x*C*Har.), 128.3 (*C*Har.), 127.8 (2x*C*Har.), 123.4 (*C*ar.), 115.1 (*C*ar.), 111.6 (*C*Har.), 50.5 (CH_2), 40.1 (*C*H), 29.2 (CH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3682, 3600, 3444, 2925, 1607, 1577, 1495, 1466, 1379, 1097.
Mass (NH_3 ionisation)	311, 313 (MH^+).

V-19.



$C_{22}H_{23}ClN_2O$

366.89 g.mol^{-1}

1-(6-Chloro-4-phenylethynyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-4,4-dimethyl-pentan-3-one V-19 : To a solution of compound **V-13** (50 mg, 0.13 mmol), CuI (3 mg, 0.015 mmol, 0.13 eq) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (8 mg, 0.011 mmol, 0.09 eq) in THF (1.6 mL) under argon, was added NEt_3 (0.13 mL, 0.93 mmol, 7.3 eq) and phenylacetylene (0.015 mL, 0.13 mmol, 1.1 eq). The solution was stirred overnight under

argon. The crude mixture was then dissolved with diethyl ether, filtered through celite and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 4:6) to give compound **V-19** in **93 %** yield as yellow crystals (mp = 164–169°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

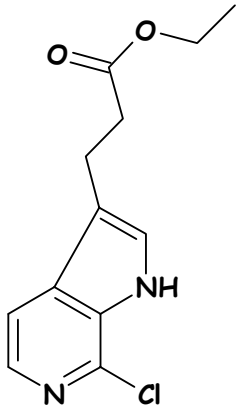
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.56-7.54 (m, 2H, C*H*ar.), 7.39–7.36 (m, 3H, C*H*ar.), 6.61 (s, 1H, C*H*ar.), 5.22 (brs, 1H, N*H*), 3.80 (dt, 1H, NCH_2, *J*=1.3 Hz, 9.2Hz), 3.57 (m, 1H, C*H*), 3.39 (dd, 1H, NCH_2, *J*=4.7 Hz, 9.2 Hz), 2.64–2.49 (m, 2H, COCH_2), 2.26 (m, 1H, CH_2), 2.02 (m, 1H, CH_2), 1.10 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	215.4 (*C*O), 164.2 (*C*ar.), 148.2 (*C*ar.), 132.0 (*C*Har.), 129.4 (2x*C*Har.), 128.8 (*C*ar.), 128.6 (2x*C*Har.), 124.8 (*C*ar.), 122.1 (*C*ar.), 113.6 (*C*Har.), 96.7 (*C*acetylene), 84.7 (*C*acetylene), 49.8 (N*C*H_2), 44.2 (*C*), 39.1 (*C*H), 33.0 (*C*H_2), 27.4 (*C*H_2), 26.5 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3684, 3599, 1702, 1604, 1422, 1290, 932.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	72.02	6.32
Found (%)	71.17	6.38

Mass (NH_3 ionisation) 367 (M^+).

V-20.



$C_{12}H_{13}ClN_2O_2$

252.70 g.mol^{-1}

3-(7-Chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl)-propionic acid ethyl esterV-20 : To a stirred solution of compound **V-15** (154 mg, 0.61 mmol) in 1,4-dioxane (8 mL) under argon, was added DDQ (206 mg, 0.91 mmol, 1.5 eq) and the solution was stirred for 2 hours. Water was then added and the solvent was removed in vacuo. The residue was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1) to give compound **V-20** in **97 %** yield as pale pink crystals (mp = 110–115°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

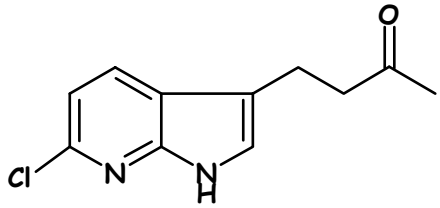
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	9.44 (s, 1H, N*H*), 8.04 (d, 1H, C*H*ar., *J*=5.5 Hz), 7.46 (d, 1H, C*H*ar., *J*=5.5 Hz), 7.28 (d, 1H, NC*H*, *J*=2.3 Hz), 4.13 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.08 (t, 2H, CH_2, *J*=7.5 Hz), 2.70 (t, 2H, CH_2, *J*=7.5 Hz), 1.22 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	173.0 (*C*O), 137.7 (*C*Har.), 134.5 (*C*ar.), 134.0 (*C*ar.), 130.2 (*C*ar.), 126.3 (*C*Har.), 116.1 (*C*ar.), 113.4 (*C*Har.), 60.7 (O*C*H_2), 34.9 (*C*H_2), 20.5 (*C*H_2), 14.3 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3450, 2992, 1729, 1617, 1535, 1467, 1439, 1398, 1374, 1339, 1191, 1162, 1082, 1040.

Elemental analysis Element: Carbon Hydrogen

	Calculated (%)	57.04	5.19
	Found (%)	56.81	5.25

Mass (NH_3 ionisation) 253, 255 (MH^+).

V-21.



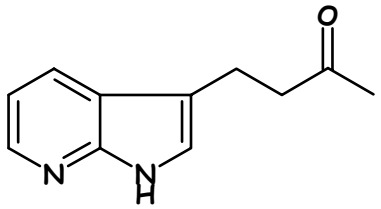
$C_{11}H_{11}ClN_2O$

222.68 g.mol^{-1}

4-(6-Chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-butan-2-one V-21 : To a stirred solution of compound **III-23** (178 mg, 0.66 mmol) in methanol (4mL) at r.t., was added conc. HCl (1 mL). The solution was then refluxed for 1 hour. After cooling to r.t., the solvent was evaporated in vacuo and the residue was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give the unprotected compound **V-12** (161 mg). The residue was used without further purification in the next reaction.
To a stirred solution of the crude residue (105 mg) in 1,4-dioxane (8 mL) under argon, was added DDQ (106 mg, 0.47 mmol, 1 eq) and the solution was stirred for 1 hour. Water was then added and the solvent was removed in vacuo. The residue was treated with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 3:7) to give compound **V-21** in **80 %** yield as white crystals (mp = 134–139°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	11.38 (brs, 1H, N*H*), 7.87 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 7.17 (m, 1H, C*H*ar.), 7.07 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 3.01 (t, 2H, CH_2, *J*=7.4 Hz), 2.83 (t, 2H, CH_2, *J*=7.4 Hz), 2.16 (s, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	208.2 (*C*O), 147.9 (*C*ar.), 143.7 (*C*ar.), 129.8 (*C*Har.), 122.7 (*C*Har.), 118.8 (*C*ar.), 115.0 (*C*Har.), 113.9 (*C*ar.), 44.0 (CH_2), 30.2 (CH_3), 19.2 (CH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3454, 3168, 3062, 3047, 2925, 1715, 1607, 1572, 1537, 1424, 1417, 1366, 1305, 1162, 1121, 1083, 927.
Mass (NH_3 ionisation)	223, 225 (MH^+).
HRMS (EI+)	Calculated 222.05600 / Measured 222.05601

V-23.



$C_{11}H_{12}N_2O$

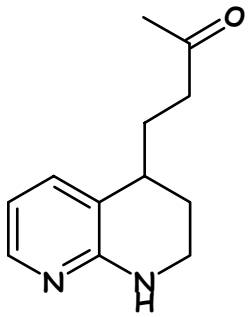
188.23 g.mol^{-1}

4-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-butan-2-one V-23 was prepared according to Method V-1 using a solution of compound **V-21** (46 mg, 0.21 mmol) and ammonium hydroxide (2 mL, 30-33 % in water) in methanol (6 mL). Pd/C (30 mg, 10% Pd/C) was added and the solution was stirred under hydrogen for 30

min. The resulting mixture was filtered through celite and the solvent was then removed in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 0:10) to give compound **V-23** in **84 %** yield as white crystals (mp = 84–87°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	9.53 (brs, 1H, N*H*), 8.32 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz), 7.93 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.13 (s, 1H, C*H*ar.), 7.09 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz, 7.8 Hz), 3.04 (t, 2H, CH_2, *J*=7.4 Hz), 2.85 (t, 2H, CH_2, *J*=7.4 Hz), 2.17 (s, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	208.5 (*C*O), 149.0 (*C*ar.), 142.6 (*C*Har.), 127.3 (*C*Har.), 122.3 (*C*Har.), 120.1 (*C*ar.), 115.3 (*C*Har.), 113.6 (*C*ar.), 44.1 (*C*H_2), 30.2 (*C*H_3), 19.4 (*C*H_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3457, 3053, 2927, 2857, 1715, 1605, 1581, 1430, 1422, 1411, 1360, 1315, 1296, 1161, 1122, 1088.
Mass (NH_3 ionisation)	189 (MH^+).
HRMS (EI+)	Calculated 188.09497 / Measured 188.09492

V-24.



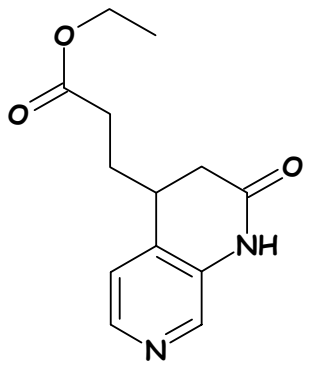
$C_{12}H_{16}N_2O$

204.27 g.mol^{-1}

4-(1,2,3,4-Tetrahydro-[1,8]naphthyridin-4-yl)-butan-2-one V-24 : To a stirred solution of compound **IV-06** (102 mg, 0.36 mmol) in ethanol (5 mL) at r.t. was added conc. HCl (1 mL). The solution was then stirred at r.t. for 5 hours. A solution of NaOH (10 mol.L^{-1}) was added to quench the reaction. The crude mixture was then extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give the unprotected compound **V-14**. The residue was used without further purification in the next reaction.
Compound **V-24** was prepared according to Method V-1 using a solution of the crude residue and ammonium hydroxide (2 mL, 30-33 % in water) in methanol (10 mL). Pd/C (136 mg, 10% Pd/C) was added in portions and the solution was stirred under hydrogen for 6 hours. The resulting mixture was filtered through celite and the solvent was then removed in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, diethyl ether –methanol, 10:0 to 96:4) to give compound **V-24** in **89 %** yield as colourless crystals (mp = 37–41°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.88 (d, 1H, C*H*ar., *J*=5.0 Hz), 7.18 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.2 Hz), 6.50 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=5.0 Hz, 7.2 Hz), 4.96 (s, 1H, N*H*), 3.48–3.36 (m, 2H, NCH_2), 2.74 (m, 1H, C*H*), 2.53–2.49 (m, 2H, COCH_2), 2.16 (s, 3H, CH_3), 1.95–1.85 (m, 2H, CH_2), 1.83–1.72 (m, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	208.5 (*C*O), 155.7 (*C*ar.), 146.3 (*C*Har.), 135.8 (*C*Har.), 118.7 (*C*ar.), 112.4 (*C*Har.), 40.8 (N*C*H_2), 38.1 (*C*H_2), 34.9 (*C*H), 30.1 (*C*H_3), 28.8 (*C*H_2), 25.6 (*C*H_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3434, 2949, 2863, 1714, 1597, 1511, 1456, 1360, 1297, 1160, 1112.
Mass (NH_3 ionisation)	205 (MH^+).
HRMS (EI+)	Calculated 204.12627 / Measured 204.12624

V-25.



$C_{13}H_{16}N_2O_3$

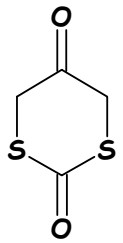
248.28 g.mol^{-1}

3-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,7]naphthyridin-4-yl)-propionic acid ethyl ester V-25 was prepared according to Method V-1 using a solution compound **IV-15** (69 mg, 0.24 mmol) and ammonium hydroxide (2 mL, 30-33 % in water) in methanol (6 mL). Pd/C (30 mg, 10% Pd/C) was added and the solution was stirred under hydrogen for 3 hours. The resulting mixture was filtered through celite and the solvent was then removed in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, diethyl ether – methanol, 10:0 to 95:5) to give compound **V-25** in **84 %** yield as white crystals (mp = 129–134°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	9.06 (s, 1H, N*H*), 8.30 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.8 Hz), 8.23 (s, 1H, C*H*ar), 7.12 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.8 Hz), 4.14 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.07 (m, 1H, C*H*), 2.81 (dd, 1H, CH_2, *J*=6.2 Hz, 16.5 Hz), 2.59 (dd, 1H, CH_2, *J*=4.0 Hz, 16.5 Hz), 2.36–2.31 (m, 2H, CH_2,), 2.00–1.92 (m, 2H, CH_2,), 1.26 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	172.7 (*C*O), 170.8 (*C*O), 144.7 (*C*Har.), 137.4 (*C*Har.), 134.7 (*C*ar.), 133.9 (*C*ar.), 122.4 (*C*Har.), 60.8 (OCH_2), 35.4 (CH_2), 35.0 (*C*H), 31.2 (CH_2), 28.3 (CH_2), 14.3 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3396, 3049, 2990, 1729, 1897, 1466, 1370, 1202, 1028.
Mass (NH_3 ionisation)	249 (MH^+).

Chapitre VI

VI-02.



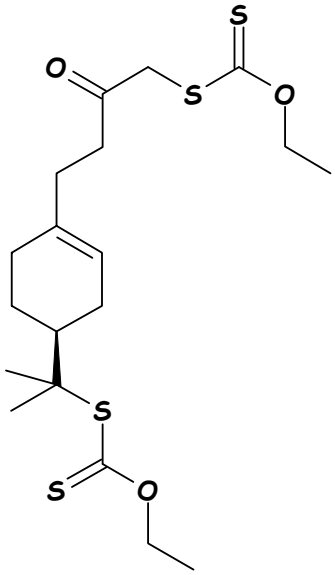
$C_4H_4S_2O_2$

148.20 g.mol^{-1}

[1,3]Dithiane-2,5-dione VI-02 : Compound **VI-02** was prepared by refluxing a solution of compound **III-09** (538 mg, 2.53 mmol) in chlorobenzene (25 mL) for 10 hours. The solvent was then removed in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 10:0 to 8:2), to give compound **VI-02** in **50 %** yield as white crystals (mp = 47–50°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate), along with starting material (**32 %** yield)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	3.87 (s, 4H, C*H*$_2$).	
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	198.1 (*C*O), 190.5 (*C*O), 39.8 (2x*C*H$_2$).	
Infrared (ν, cm^{-1})	2924, 1728, 1648, 1389, 1239.	
HRMS (EI+)	Calculated 147.96527	Measured 147.96534

VI-04.



$C_{19}H_{30}S_4O_3$

434.71 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {4-[(S)-4-(1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-1-methyl-ethyl)-cyclohex-1-enyl]-2-oxo-butyl} ester ethyl ester VI-04 : A solution of β-(-)-pinene (1.5 mL, 9.53 mmol, 2.0 eq) and xanthate **III-09**

(1.01 g, 4.68 mmol, 1 eq) in 1,2-dichloroethane (5 mL) under argon, was refluxed for 15 min before the addition of DLP (90 mg, 0.22 mmol, 0.05 eq). The solution was then refluxed for an additional hour and DLP (40 mg, 0.10 mmol, 0.02 eq) was added. The solution was refluxed for a further hour before being cooled to r.t. The solvent was evaporated in vacuo and the residue was dissolved in acetone (45 mL). The solution was stirred at r.t. under argon for 15 min before the addition of Potassium *O*-ethyl xanthate (1.06 g, 6.62 mmol, 1.4 eq). The solution was stirred at r.t. for 1 hour then acetone was evaporated in vacuo. The residue was then washed with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 9:1) to give compound **VI-04** in **84 %** yield as a yellow oil.

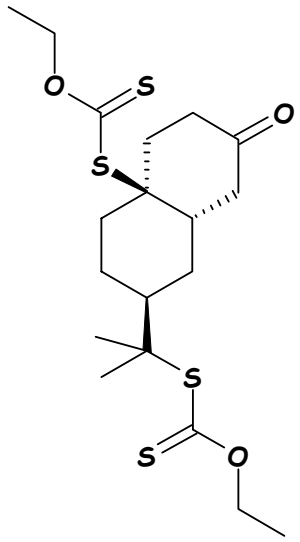
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	5.40 (d, 1H, C=C*H*, *J*=4.0 Hz), 4.69 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.64 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 4.01 (s, 2H, CH_2), 2.72 (t, 2H, CH_2, *J*=7.4 Hz), 2.28 (t, 2H, CH_2, *J*=7.4 Hz), 2.16 (m, 1H, CH_2), 1.89 (m, 4H, CH_2), 1.93–1.85 (m, 1H, CH_2), 1.48 (s, 6H, CH_3), 1.46 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.43 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.29 (m, 1H, C*H*).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.2 (*C*S), 213.3 (*C*S), 202.8 (*C*O), 135.8 (*C*), 120.9 (*C*H), 70.8 (O*C*H_2), 69.4 (O*C*H_2), 59.0 (*C*), 45.4 (*C*H_2), 42.6 (*C*H), 40.1 (*C*H_2), 30.9 (*C*H_2), 29.5 (*C*H_2), 27.0 (*C*H_2), 25.1 (*C*H_3), 24.7 (*C*H_3), 24.5 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3), 13.7 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2924, 1715, 1442, 1366, 1231, 1148, 1112, 1038, 1002, 914, 732.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	52.50	6.96
Found (%)	52.65	6.98

Mass (NH_3 ionisation) 313 (MH^+-122).

VI-05.



$C_{19}H_{30}S_4O_3$

434.71 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid [(2S,4aS,8aS)-2-(1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-1-methyl-ethyl)-7-oxo-octahydro-naphthalen-4a-yl] ester ethyl ester VI-05 : A solution of xanthate **VI-04** (521 mg, 1.20 mmol) in 1,2-dichloroethane (12 mL) under argon, was refluxed for 15 min before the addition of DLP (32 mg, 0.08 mmol, 0.07 eq). The solution was then refluxed and portions of DLP (total 106 mg, 0.27 mmol, 0.22 eq) were added every hour. The solvent was then evaporated in vacuo and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 75:25) to give compound **VI-05** in **65 %** yield as yellow crystals (mp = 101–105°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate) as a single diastereomer.

^{1}H NMR (δ, ppm) 4.70–4.60 (m, 4H, OCH_2), 2.72–2.43 (m, 5H, CH_2), 2.36–2.27 (m, 2H, CH_2),

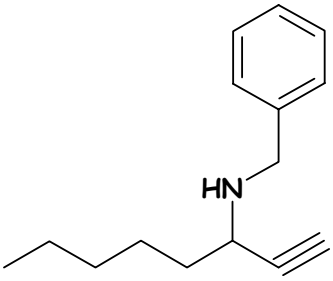
$CDCl_3$, 400 MHz	2.23–2.10 (m, 3H, C*H*$_2$), 1.96–1.87 (m, 2H, C*H*$_2$), 1.72 (m, 1H, C*H*), 1.54 (dd, 1H, C*H*, *J*=2.2Hz, 14.1Hz), 1.48 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.45 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.44 (t, 3H, C*H*$_3$, *J*=7.1 Hz), 1.42 (t, 3H, C*H*$_3$, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.5 (*C*S), 212.0 (*C*S), 209.8 (*C*O), 69.7 (O*C*H$_2$), 69.3 (O*C*H$_2$), 58.5 (*C*), 58.4 (*C*), 43.1 (*C*H$_2$), 39.7 (*C*H), 38.2 (*C*H), 37.7 (*C*H$_2$), 36.6 (*C*H$_2$), 28.7 (*C*H$_2$), 28.5 (*C*H$_2$), 24.9 (2x*C*H$_3$), 23.4 (*C*H$_2$), 14.0 (*C*H$_3$), 13.7 (*C*H$_3$).
Infrared (ν, cm^{-1})	2942, 2868, 1715, 1455, 1387, 1367, 1225, 1148, 1113, 1036, 1002, 912, 735.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	52.50	6.96
Found (%)	52.53	6.85

Mass (NH_3 ionisation) 435 (MH^+); 453 (MH^++NH_4^+).

VI-07.



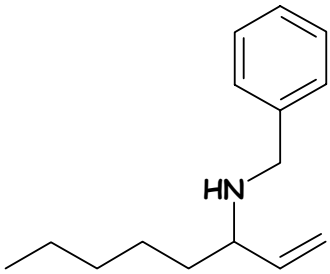
$C_{15}H_{21}N$

215.34 g.mol^{-1}

Benzyl-(1-ethynyl-hexyl)-amine VI-07 : To a suspension of CuBr (45 mg, 0.31 mmol, 0.04 eq) in 1,4-dioxane (8 mL) under argon, was added at r.t. benzylamine (1.55 mL, 14.2 mmol, 2.0 eq) followed by a solution of 3-acetoxy-oct-1-yne (2 g, 7.13 mmol, 1 eq) in 1,4-dioxane (6 mL). The solution was stirred for 2 hours then quenched by conc. HCl. The resulting mixture was then extracted several times with diethyl ether, the organic phases were collected and washed successively with a solution of NaOH (10 mol.L^{-1}) and saturated aqueous Na_2CO_3. After extraction with diethyl ether, the solution was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The resulting crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 95:5) to give compound **VI-07** in **55 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.40–7.26 (m, 5H, C*H*ar.), 4.06 (d, 1H, NC*H*$_2$, *J*=12.9 Hz), 3.84 (d, 1H, NC*H*$_2$, *J*=12.9 Hz), 3.39 (ddd, 1H, NC*H*, *J*=2.0Hz, 6.2Hz, 7.8Hz), 2.36 (d, 1H, C*H*, *J*=2.0Hz), 1.72–1.60 (m, 2H, C*H*$_2$), 1.55–1.47 (m, 2H, C*H*$_2$), 1.38–1.26 (m, 5H, C*H*$_2$ and N*H*), 0.93 (t, 3H, C*H*$_3$, *J*=6.9Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	140.0 (*C*), 128.4 (2x*C*Har.), 128.3 (2x*C*Har.), 127.0 (*C*Har.), 85.6 (*C*), 71.5 (CH), 51.3 (N*C*H), 49.3 (N*C*H$_2$), 35.9 (*C*H$_2$), 31.6 (*C*H$_2$), 25.6 (*C*H$_2$), 22.6 (*C*H$_2$), 14.1 (*C*H$_3$).

VI-08.



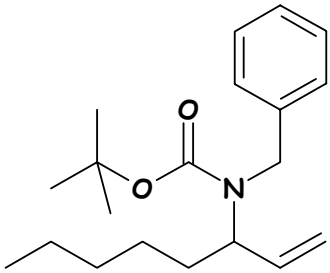
$C_{15}H_{23}N$

217.36 g.mol^{-1}

Benzyl-(1-vinyl-hexyl)-amine VI-08 : To a solution of alcyne **VI-07** (200 mg, 0.93 mmol) in hexane (20 mL) under argon was added Lindlar's catalyst (22 mg) and one drop of quinoleine. The solution was then stirred under an hydrogen atmosphere for 10 hours, then filtered through celite. The solvent was removed in vacuo and the resulting crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 4:6) to give compound **VI-08** in **97 %** yield as a colourless oil.
Its spectroscopic data were identical to those described in the literature.[179]

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.33–7.35 (m, 4H, C*H*ar.), 7.26 (m, 1H, C*H*ar.), 5.63 (ddd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=8.3 Hz, 10.2 Hz, 17.2 Hz), 5.16 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.2 Hz, 10.2 Hz), 5.12 (dd, 1H, CH=CH_2, *J*=1.2 Hz, 17.2 Hz), 3.84 (d, 1H, NCH_2, *J*=13.2 Hz), 3.66 (d, 1H, NCH_2, *J*=13.2 Hz), 3.02 (m, 1H, NC*H*), 1.54–1.24 (m, 8H, CH_2), 0.89 (t, 3H, CH_3, *J*=6.8Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	141.5 (*C*H=CH_2), 140.8 (*C*), 128.4 (2x*C*Har.), 128.3 (2x*C*Har.), 126.9 (*C*Har.), 116.1 (CH=*C*H_2), 61.4 (N*C*H), 51.3 (N*C*H_2), 35.8 (*C*H_2), 32.0 (*C*H_2), 25.7 (*C*H_2), 22.7 (*C*H_2), 14.2 (*C*H_3).

VI-09.



$C_{20}H_{31}NO_2$

317.48 g.mol^{-1}

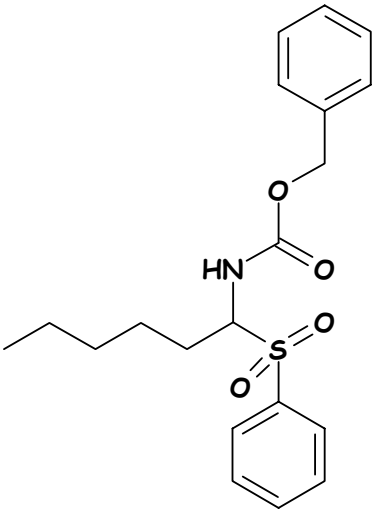
Benzyl-(1-vinyl-hexyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester VI-09 : To a solution of crude alcene **VI-08** (200 mg, 0.92 mmol maximum) in ethanol (10 mL) was added Boc anhydride (186 mg, 0.85 mmol, 0.92 eq) and the solution was stirred at r.t. for 3 days. The solvent was removed in vacuo and the resulting crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 97:3) to give compound **VI-09** in **74 %** yield over 2 steps as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.30–7.19 (m, 5H, C*H*ar.), 5.82 (m, 1H, C*H*=CH_2), 5.09–5.07 (m, 2H, CH=CH_2), 4.54–4.32 (m, 3H, NC*H* and NCH_2), 1.54 (s, 9H, CH_3), 1.58–1.21 (m, 8H, CH_2), 0.85 (t, 3H, CH_3, *J*=6.9Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	156.1 (*C*O), 140.0 (*C*), 138.0 (*C*H=CH_2), 128.2 (2x*C*Har.), 127.4 (*C*Har.), 126.7 (2x*C*Har.), 116.2 (CH=*C*H_2), 79.8 (*C*), 58.9 (N*C*H), 48.1 (N*C*H_2), 32.3 (*C*H_2), 31.7 (*C*H_2), 28.5 (3x*C*H_3), 26.1 (*C*H_2), 22.6 (*C*H_2), 14.0 (*C*H_3).

[179] Nakanishi, S.; Okamoto, K.; Yamaguchi, H.; Takata, T. *Synthesis* **1998**, 1735.

Infrared (ν, cm^{-1})	2958, 2929, 2858, 1692, 1545, 1402, 1365, 1251, 1166, 1117, 922, 699.
Mass (NH_3 ionisation)	318 (MH^+); 262 (MH^+-56); 218 (MH^+-100).
HRMS (EI+)	Calculated 317.23548 / Measured 317.23668

VI-10.



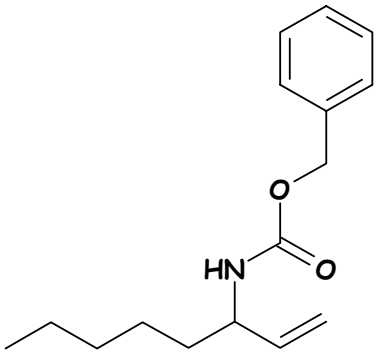
$C_{20}H_{25}NO_4S$

375.49 g.mol^{-1}

(1-Benzenesulfonyl-hexyl)-carbamic acid benzyl ester VI-10 : To a solution of benzylcarbamate (1.51 g, 10.0 mmol, 1 eq) in water (10 mL) and THF (4 mL) was added sodium benzenesulfinate (1.64 g, 10.0 mmol, 1 eq), hexanal (1.3 mL, 10.1 mmol, 1.1 eq) and formic acid (2.4 mL, 63.6 mmol, 6.4 eq). The solution was stirred at r.t. overnight. The mixture was then filtered to collect a white precipitate. The solid was washed with water and dried. It was then dissolved in dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give compound **VI-10** in **84 %** yield and was used without further purification in the next reaction.
Recrystallization from hexane–ethyl acetate gave white crystals, mp = 123–127°C.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.88 (d, 2H, C*H*ar., *J*=7.3 Hz), 7.59 (t, 1H, C*H*ar. *J*=7.5 Hz), 7.45–7.41 (m, 2H, C*H*ar.), 7.36–7.33 (m, 3H, C*H*ar.), 7.20–7.09 (m, 2H, C*H*ar.), 5.43 (d, 1H, N*H*, *J*=10.6 Hz), 4.92–4.82 (m, 3H, NC*H* and OCH_2), 2.25 (m, 1H, CH_2), 1.75 (m, 1H, CH_2), 1.52–1.31 (m, 6H, CH_2), 0.90 (t, 3H, CH_3, *J*=6.8Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	155.0 (*C*O), 136.7 (*C*ar.), 135.7 (*C*ar.), 134.0 (*C*Har.), 129.3 (2x*C*Har.), 129.0 (2x*C*Har.), 128.6 (2x*C*Har.), 128.4 (*C*Har.), 128.2 (2x*C*Har.), 71.5 (N*C*H), 67.4 (O*C*H_2), 31.2 (*C*H_2), 26.4 (*C*H_2), 25.0 (*C*H_2), 22.4 (*C*H_2), 14.0 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3414, 2959, 2931, 2862, 1732, 1507, 1308, 1217, 1145, 1083, 1046..
Mass (NH_3 ionisation)	376 (MH^+); 392 (M^++NH_3).

VI-11.



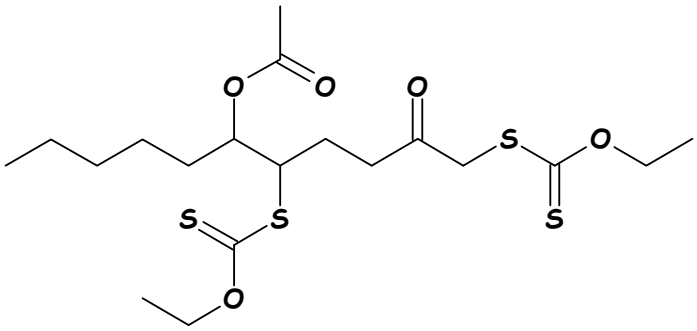
$C_{16}H_{23}NO_2$

261.37 g.mol^{-1}

(1-Vinyl-hexyl)-carbamic acid benzyl ester VI-11 : To a solution of compound **VI-10** (768 mg, 2.0 mmol) in dry THF (15 mL) under argon, was added at -20°C a solution of vinyl magnesium bromide (1 mol.L^{-1} in THF) (4.3 mL, 4.3 mmol, 2.1 eq) and the solution was stirred at 0°C for 1 hour. Saturated aqueous NH_4Cl was then added to quench the reaction and the mixture was neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 9:1) to give compound **VI-11** in **88 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.37–7.31 (m, 5H, C*H*ar.), 5.77 (ddd, 1H, C*H*=CH_2, *J*=5.7 Hz, 10.3 Hz, 17.1 Hz), 5.19–5.09 (m, 4H, CH=CH_2 and OCH_2), 4.78 (brs, 1H, N*H*), 4.18 (brs, 1H, NC*H*), 1.53–1.30 (m, 8H, CH_2), 0.89 (t, 3H, CH_3, *J*=6.6 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	155.9 (*C*O), 138.9 (*C*H=CH_2), 136.7 (*C*ar.), 128.5 (2x*C*Har.), 128.1 (2x*C*Har.), 128.0 (*C*Har.), 114.6 (CH=*C*H_2), 66.7 (O*C*H_2), 53.4 (N*C*H), 35.1 (*C*H_2), 31.6 (*C*H_2), 25.4 (*C*H_2), 22.6 (*C*H_2), 14.1 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3324, 2955, 2931, 2858, 1714, 1694, 1538, 1505, 1336, 1245, 1112, 1072, 1037, 992, 919, 736, 697.
Mass (NH_3 ionisation)	262 (MH^+); 279 (M^++NH_3).

VI-13.



$C_{19}H_{32}O_5S_4$

468.72 g.mol^{-1}

Acetic acid 2,6-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-1-pentyl-hexyl ester VI-13 : A solution of 3-acetoxyoctynine (1.83 g, 10.8 mmol, 1.4 eq) and xanthate **III-09** (1.67 g, 7.9 mmol, 1 eq) in 1,2-dichloroethane (8 mL) under argon, was refluxed for 15 min before the addition of DLP (157 mg, 0.39 mmol, 0.05 eq). The solution was then refluxed for an additional hour and DLP (80 mg, 0.20 mmol, 0.02 eq) was added. The solution was refluxed for a further hour before being cooled to r.t. The solvent was evaporated in vacuo and the residue was dissolved in acetone (70 mL). The solution was stirred at r.t. under argon for 15 min before the addition of potassium *O*-ethyl xanthate (1.39 g, 8.61 mmol, 1.1 eq). The solution was stirred

at r.t. for 1 hour then acetone was evaporated in vacuo. The residue was then washed with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 9:1) to give compound **VI-13** in **98 %** yield as a yellow oil (mixture of diastereomers).

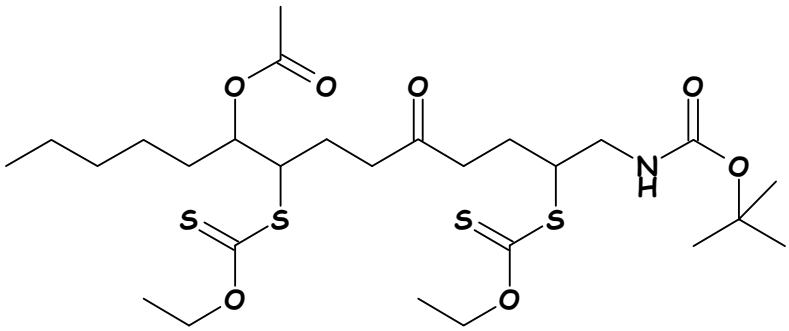
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	5.18–5.11 (m, 1H, OC*H*), 4.69–4.61 (m, 4H, OCH_2), 4.02 (m, 1H, C*H*), 3.98–3.96 (m, 2H, SCH_2), 2.88–2.72 (m, 2H, CH_2), 2.12 (m, 1H, CH_2), 2.06 and 2.04 (s, 3H, CH_3), 1.82 (m, 1H, CH_2), 1.68–1.57 (m, 3H, CH_2), 1.45–1.40 (m, 6H, CH_3), 1.29–1.25 (m, 5H, CH_2), 0.93 (m, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.1 (213.9) (*C*S), 213.4 (*C*S), 202.4 (202.3) (*C*O), 170.6 (170.5) (*C*O), 75.4 (75.2) (O*C*H), 70.9 (70.7) (2xO*C*H_2), 53.9 (53.5) (*C*HS), 45.5 (*C*H_2), 39.1 (39.0) (*C*H_2), 32.0 (*C*H_2), 31.6 (31.5) (*C*H_2), 25.9 (*C*H_2), 25.3 (25.2) (*C*H_2), 23.0 (22.5) (*C*H_2), 21.1 (21.0) (*C*H_3), 14.0 (*C*H_3), 13.8 (2x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2930, 2855, 1732, 1454, 1372, 1232, 1147, 1111, 1048, 856, 727.

Elemental analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	48.69	6.88
Found (%)	48.67	6.99

Mass (NH_3 ionisation) 469 (MH^+); 486 (M^++NH_3).

VI-14.



$C_{27}H_{47}NO_7S_4$

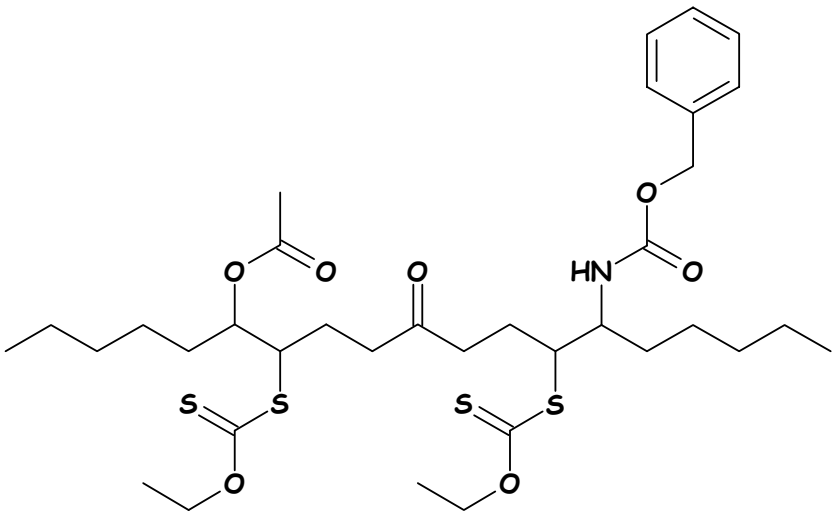
625.93 g.mol^{-1}

Acetic acid 9-*tert*-butoxycarbonylamino-2,8-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-1-pentyl-nonyl ester VI-14 : A solution of xanthate **VI-13** (200 mg, 0.43 mmol) and allyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (134 mg, 0.85 mmol, 2 eq) in 1,2-dichloroethane (2 mL) under argon was refluxed for 15 min before the addition of DLP (8 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq). The solution was refluxed under argon and DLP (38 mg, 0.09 mmol, 0.22 eq) was added in portions (2.5 mol % every 90 min) until the disappearance of the starting material. After evaporation of the solvent and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 7:3), compound **VI-14** was obtained in **72 %** yield as a pale yellow oil (mixture of diastereomers).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	5.13 (m, 1H, OC*H*), 4.86 (m, 1H, N*H*), 4.69–4.61 (m, 4H, OCH_2), 4.01 (m, 1H, SC*H*), 3.79 (m, 1H, SC*H*), 3.48 (m, 1H, NCH_2), 3.34 (m, 1H, NCH_2), 2.65–2.52 (m, 3H, CH_2), 2.12 (m, 1H, CH_2), 2.07 and 2.04 (s, 3H, CH_3), 1.85–1.48 (m, 5H, CH_2), 1.46–1.41 (m, 15H, CH_3), 1.29–1.23 (m, 7H, CH_2), 0.88–0.85 (m, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.1 (213.9) (*C*S), 213.3 (213.2) (*C*S), 208.5 (208.3) (*C*O), 170.5 (170.4) (*C*O), 155.8 (*C*O), 79.5 (*C*), 75.4 (75.2) (O*C*H), 70.6 (70.4) (2xO*C*H_2), 54.0 (*C*HS), 51.2 (*C*HS), 43.6 (*C*H_2), 39.7 (*C*H_2), 31.8 (31.5) (*C*H_2), 31.2 (29.7) (*C*H_2), 28.3 (3x*C*H_3), 25.7 (*C*H_2), 25.2 (*C*H_2), 24.9 (*C*H_2), 22.7 (*C*H_2), 22.4 (*C*H_2), 21.0 (20.9) (*C*H_3), 14.0 (13.7) (2x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3378, 2956, 2929, 2859, 1714, 1504, 1454, 1367, 1228, 1169, 1111, 1048, 735.

Mass (NH_3 ionisation) 627 (MH^+); 524 (M^+-102).

VI-15.



$C_{35}H_{55}NO_7S_4$

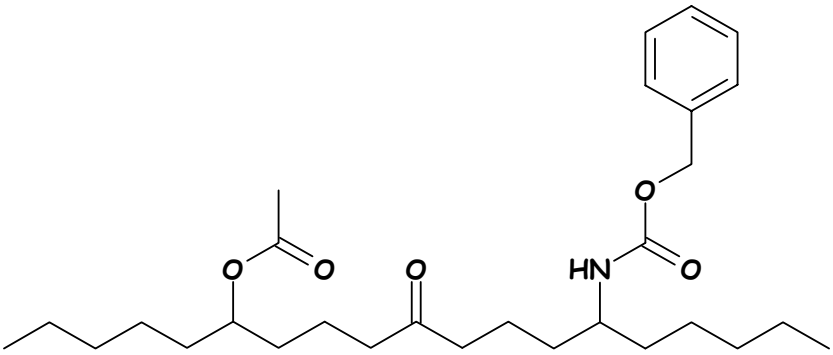
730.09 g.mol^{-1}

Acetic acid 9-benzyloxycarbonylamino-2,8-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-1-pentyl-tetradecyl ester

VI-15 : A solution of xanthate **VI-13** (710 mg, 1.51 mmol) and olefine **VI-11** (783 mg, 3.0 mmol, 2 eq) in 1,2-dichloroethane (2 mL) under argon was refluxed for 15 min before the addition of DLP (45 mg, 0.11 mmol, 0.07 eq). The solution was refluxed under argon and DLP (115 mg, 0.29 mmol, 0.26 eq) was added in portions (2.5 mol % every 90 min) until the disappearance of the starting material. After evaporation of the solvent and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 7:3), compound **VI-15** was obtained in **65 %** yield as a yellow oil. (mixture of diasteromers)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.38–7.30 (m, 5H, C*H*ar.), 5.17–5.06 (m, 3H, C*H* and CH_2), 4.68–4.56 (m, 4H, CH_2 and C*H*), 4.06–3.92 (m, 2H, SC*H*), 2.65–2.51 (m, 3H, CH_2), 2.18–1.09 (m, 2H, CH_2), 2.07 (2.04) (s, 3H, CH_3), 1.84–1.57 (m, 5H, CH_2), 1.45–1.39 (m, 6H, CH_3), 1.36–1.21 (m, 16H, CH_2), 0.92–0.86 (m, 6H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.2 (*C*S), 214.0 (*C*S), 208.6 (208.4) (*C*O), 170.6 (170.5) (*C*O), 156.4 (156.1) (*C*O), 136.5 (*C*ar.), 128.6 (2x*C*Har.), 128.1 (*C*Har.), 128.0 (2x*C*Har.), 75.4 (75.2) (O*C*H), 70.6 (70.5) (2xO*C*H_2), 66.9 (66.8) (O*C*H_2), 56.2 (*C*H), 54.7 (*C*H), 54.4 (54.1) (*C*H), 40.0 (*C*H_2), 33.6 (*C*H_2), 31.9 (*C*H_2), 31.7 (3x*C*H_2), 31.6 (*C*H_2), 31.3 (*C*H_2), 25.8 (*C*H_2), 25.3 (*C*H_2), 22.6 (2x*C*H_2), 21.1 (21.0) (*C*H_3), 14.0 (2x*C*H_3), 13.8 (2x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3336, 2955, 2902, 2858, 1731, 1714, 1520, 1504, 1454, 1372, 1222, 1111, 1048, 911, 733.

VI-16.



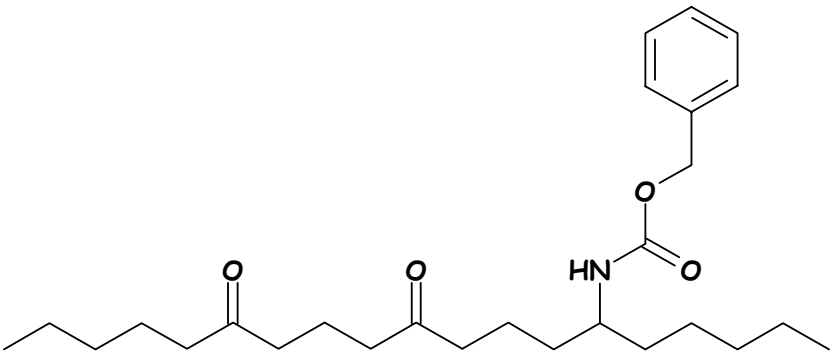
$C_{29}H_{47}NO_5$

489.70 g.mol^{-1}

Acetic acid 9-benzyloxycarbonylamino-5-oxo-1-pentyl-tetradecyl ester VI-16 : A solution of xanthate **VI-15** (327 mg, 0.45 mmol) in toluene (5 mL) under argon was refluxed for 15 min before the addition of tributyltin hydride (0.34 mL, 1.26 mmol, 2.8 eq) and AIBN (14 mg, 0.08 mmol, 0.19 eq). The solution was heated at 100°C under argon for 90 min then AIBN was added again (14 mg, 0.08 mmol, 0.19 eq). After 30 min of reflux, the solution was cooled to r.t. and the solvent was removed in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, pentane–diethyl ether, 10:0 to 6:4), to give compound **VI-16** in **70 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.35–7.27 (m, 5H, C*H*ar.), 5.11–5.05 (m, 2H, OCH_2), 4.84 (m, 1H, OC*H*), 4.57 (m, 1H, N*H*), 3.59 (m, 1H, NC*H*), 2.46–2.30 (m, 4H, CH_2), 2.03 (s, 3H, CH_3), 1.64–1.26 (m, 24H, CH_2), 0.92–0.86 (m, 6H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	210.5 (*C*O), 171.0 (*C*O), 156.2 (*C*O), 136.8 (*C*ar.), 128.6 (2x*C*Har.), 128.1 (*C*Har.), 128.0 (2x*C*Har.), 73.9 (O*C*H), 66.6 (O*C*H_2), 51.1 (*C*H), 42.4 (*C*H_2), 42.3 (*C*H_2), 35.4 (*C*H_2), 34.8 (*C*H_2), 34.0 (*C*H_2), 33.5 (*C*H_2), 31.8 (*C*H_2), 31.7 (*C*H_2), 25.5 (*C*H_2), 25.0 (*C*H_2), 22.6 (*C*H_2), 22.6 (*C*H_2), 21.3 (*C*H_3), 19.9 (*C*H_2), 19.4 (*C*H_2), 14.1 (2x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3335, 2937, 2858, 1739, 1694, 1531, 1455, 1375, 1247, 1025, 735, 697.
Mass (NH_3 ionisation)	490 (MH^+); 507 (M^++NH_3).

VI-17.



$C_{27}H_{43}NO_4$

445.65g.mol^{-1}

(5,9-Dioxo-1-pentyl-tetradecyl)-carbamic acid benzyl ester VI-17 : To a solution of compound **VI-16** (120 mg, 0.24 mmol) in methanol (4 mL) was added potassium carbonate (80 mg, 0.58 mmol) and the solution was stirred at r.t. for 2 days. The solution was then filtered and the solvent was evaporated in vacuo. The crude residue was then dissolved in dichloromethane (5 mL) and to this solution PCC was added (90 mg, 0.42 mmol, 1.7 eq). The solution was stirred at r.t. for 4 hours before being filtered through celite. The

solvent was evaporated in vacuo and the crude mixture was purified by flash column chromatography (silica gel, pentane–diethyl ether, 10:0 to 1:1), to give compound **VI-17** in **74 %** yield over 2 steps as white crystals (mp = 83–88°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.35–7.28 (m, 5H, C*H*ar.), 5.13–5.02 (m, 2H, OCH_2), 4.56 (brd, 1H, N*H*, *J*=9.1 Hz), 3.60 (m, 1H, NC*H*), 2.41 (t, 2H, CH_2, *J*=7.1 Hz), 2.36 (d, 3H, CH_2, *J*=7.6 Hz), 1.85–1.78 (m, 2H, CH_2), 1.67–1.21 (m, 21H, CH_2), 0.90–0.85 (m, 6H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	210.9 (*C*O), 210.5 (*C*O), 156.2 (*C*O), 136.8 (*C*ar.), 128.6 (2x*C*Har.), 128.1 (2x*C*Har.), 128.1 (*C*Har.), 66.6 (OCH_2), 51.1 (N*C*H), 42.8 (CH_2), 42.3 (CH_2), 41.7 (CH_2), 41.6 (CH_2), 35.4 (CH_2), 34.7 (CH_2), 31.8 (CH_2), 31.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 23.6 (CH_2), 22.6 (CH_2), 22.5 (CH_2), 19.8 (CH_2), 17.8 (CH_2), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3409, 2957, 2932, 1716, 1511, 1454, 1220, 1096.

Elemental analysis Hydrated form	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calculated (%)	69.94	9.78
	Found (%)	72.17	9.82

Mass (NH_3 ionisation)	446 (MH^+); 464 (M^++H_2O).

Chapitre VII

Method VII-1: General procedure for the *tert*-butylation of aromatic amines

To a stirred solution of the aminoaryle in cyclohexane or hexane at r.t. under argon, were successively added *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate and a few drops of $BF_3.OEt_2$. The formation of a white precipitate was usually observed. The reaction was monitored by TLC and if needed, extra *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate and $BF_3.OEt_2$ were added. When starting material was totally consumed, the solvent was evaporated in vacuo and the resulting crude residue was purified by flash column chromatography to give the alkylated amine.

Method VII-2: General procedure for the alkylation of an aromatic amine

A solution of the 3-amino-2-chloropyridine was heated at 120°C with the acetal for 20 min. The excess of acetal was then removed in vacuo, the crude imine was dissolved in methanol (0.3 mol.L^{-1}) and stirred under argon. $NaBH_4$ was then added portionwise until all starting material was consumed. Water was then added to the reaction mixture, and the solution was extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography to give the alkylated amine.

Method VII-3: General procedure for the preparation of the xanthates

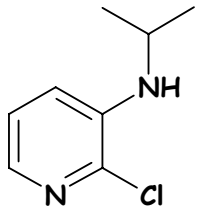
To a stirred solution of the arylamine in dichloromethane or 1,2-dichloroethane (0.1 mol.L^{-1}) at r.t. under argon, were successively added *N*,*N*-dimethylaniline and chloroacetyl chloride. The solution was then stirred at r.t. or refluxed until all starting material was totally consumed. The crude mixture was then poured in saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was used without further purification in the next reaction.

To a solution of the residue in acetone (0.1 mol.L^{-1}) under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate portionwise. The reaction mixture was then stirred at r.t. for 90 min.. After consumption of all starting material, acetone was evaporated in vacuo and the resulting mixture was diluted with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography to give the xanthate derivative.

Method VII-4: General procedure for the radical rearrangement

In a typical procedure, a solution of xanthate in chlorobenzene, octane or di-*n*-butylether (0.1 mol.L^{-1}) was refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. After completion of the reaction, the crude mixture was cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography to give the rearranged compound.

VII-01.



$C_8H_{11}ClN_2$

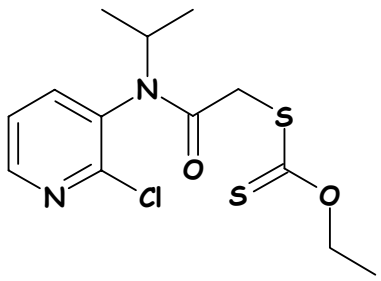
170.64 g.mol^{-1}

(2-chloro-pyridin-3-yl)-isopropyl-amine VII-01 was obtained according to Method VII-2, by heating first a mixture of 3-amino-2-chloropyridine (404 mg, 3.21 mmol) at 120°C with 2,2-diethoxypropane (1.02 mL, 6.32 mmol, 2 eq) for 20 min. The excess of 2,2-diethoxypropane was then removed in vacuo and the crude imine was dissolved in methanol (10 mL) and stirred under argon. $NaBH_4$ (715 mg, 18.9 mmol, 5.9 eq) was

then added portionwise until all starting material was consumed. After work up, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 9:1) to give compound **VII-01** in **91%** yield (over 2 steps) as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.66 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.4 Hz, 4.6 Hz), 7.06 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.6 Hz, 8.0 Hz), 6.87 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.4 Hz, 8.0 Hz), 4.18 (brs, 1H, N*H*), 3.60 (m, 1H, NC*H*), 1.25 (brd, 6H, CH_2, *J*=6.3 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	140.1 (*C*ar.), 137.1 (*C*ar.), 135.9 (*C*Har.), 123.4 (*C*Har.), 117.7 (*C*Har.), 44.0 (*C*HN), 22.7 (2xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3415, 2970, 2932, 1584, 1561, 1484, 1456, 1384, 1329, 1212, 1172, 1055, 788.
Mass (NH_3 ionisation)	171, 173 (MH^+).

VII-02.



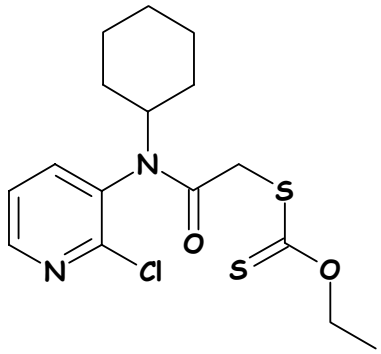
$C_{13}H_{17}ClN_2O_2S_2$

332.87 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[(2-chloro-pyridin-3-yl)-isopropyl-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester VII-02 was prepared according to Method VII-3: The first reaction was carried out using a solution of aminopyridine **VII-01** (400 mg, 2.35 mmol) in dichloromethane (23 mL), *N*,*N*-dimethylaniline (0.90 mL, 7.10 mmol, 3 eq) and chloroacetyl chloride (0.47 mL, 5.90 mmol, 2.5 eq). The solution was refluxed until starting material was totally consumed. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (720 mg, 4.5 mmol, 1.9 eq) in acetone (23 mL) to afford, after work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1), compound **VII-02** in **98 %** yield (over 2 steps) as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.47 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.7 Hz, 4.7 Hz), 7.77 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.7 Hz, 7.8 Hz), 7.41 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz, 7.8 Hz), 4.90 (m, 1H, NC*H*), 4.54 (dq, 2H, OCH_2, *J*=2.2 Hz, 7.1 Hz), 3.65 (s, 2H, CH_2), 1.35 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.23 (d, 3H, CH_3, *J*=6.7 Hz), 1.02 (d, 3H, CH_3, *J*=6.9 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.7 (*C*S), 165.7 (*C*O), 152.2 (*C*ar.), 149.7 (*C*Har.), 140.5 (*C*Har.), 133.5 (*C*ar.), 123.3 (*C*Har.), 70.7 (OCH_2), 49.5 (N*C*H), 40.0 (CH_2), 21.9 (CH_3), 19.4 (CH_3), 13.8 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2980, 2936, 1668, 1559, 1456, 1405, 1340, 1236, 1112, 1051, 752, 731.
Mass (NH_3 ionisation)	333, 335 (MH^+).

VII-03.

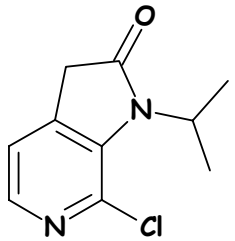


$C_{16}H_{21}ClN_2O_2S_2$
372.94 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[(2-chloro-pyridin-3-yl)-cyclohexyl-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester VII-03 was prepared according to Method VII-2 and Method VII-3 : by heating first a mixture of 3-amino-2-chloropyridine (550 mg, 4.36 mmol) at 120°C with 1,1-diethoxycyclohexane[180] (9.65 mmol, 2.2 eq) for 40 min. The excess of 1,1-diethoxycyclohexane was then removed in vacuo and the crude imine was dissolved in methanol (4 mL) and stirred under argon. $NaBH_4$ (1.16 g, 30.7 mmol, 7.0 eq) was then added portionwise until all starting material was consumed. After work up, the residue was dissolved in 1,2-dichloroethane (20 mL), and treated with *N*,*N*-dimethylaniline (0.89 mL, 7.02 mmol, 1.6 eq) and chloroacetyl chloride (0.42 mL, 5.27 mmol, 1.2 eq). The solution was stirred at r.t. until starting material was totally consumed. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (1.27 g, 7.95 mmol, 1.8 eq) in acetone (30 mL) to give, after work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 1:1) a **73%** yield of **VII-03** over 4 steps as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.46 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.7 Hz, 4.7 Hz), 7.77 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.7 Hz, 7.8 Hz), 7.40 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.7 Hz, 7.8 Hz), 4.56 (m, 1H, NC*H*), 4.55 (m, 2H, OCH_2), 3.67 (d, 1H, SCH_2, *J*=15.9 Hz), 3.63 (d, 1H, SCH_2, *J*=15.9 Hz), 2.03 (d, 1H, CH_2, *J*=11.7 Hz), 1.95 (d, 1H, CH_2, *J*=11.7 Hz), 1.70-1.76 (m, 2H, CH_2), 1.59 (d, 1H, CH_2, *J*=13.2 Hz), 1.41–1.32 (m, 2H, CH_2), 1.36 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.20 (m, 1H, CH_2), 0.99–0.81 (m, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.8 (*C*S), 165.6 (*C*O), 152.2 (*C*ar.), 149.6 (*C*Har.), 140.7 (*C*Har.), 133.7 (*C*ar.), 123.2 (*C*Har.), 70.7 (O*C*H_2), 57.2 (N*C*H), 40.0 (S*C*H_2), 32.2 (*C*H_2), 29.9 (*C*H_2), 25.7 (2x*C*H_2), 25.4 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2980, 2933, 1681, 1558, 1454, 1404, 1384, 1360, 1323, 1233, 1149, 1112, 1049, 753, 731.
Mass (NH_3 ionisation)	372, 374 (M^+).

VII-05.



$C_{10}H_{11}ClN_2O$
210.66 g.mol^{-1}

[180] Gopinath, R.; Haque, S. J.; Patel, B. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5842-5845.

7-chloro-1-isopropyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-one VII-05 was prepared according to Method VII-4 using a solution of xanthate **VII-02** (998 mg, 3.01 mmol) in chlorobenzene (30 mL). Lauroyl peroxide (1.26 g, 3.16 mmol, 1.0 eq) was then added portionwise (20 mol % per 20 minutes) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 4:6) to give compound **VII-05** in **18%** yield as orange crystals. (mp = 148–151°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.07 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.5 Hz), 7.12 (d, 1H, C*H*ar., *J*=4.5 Hz), 5.20 (septuplet, 1H, NC*H*, *J*=6.9 Hz), 3.48 (s, 2H, CH_2),1.55 (d, 6H, CH_3, *J*=6.9 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	174.2 (*C*O), 143.0 (*C*Har.), 139.1 (*C*ar.), 137.6 (*C*ar.), 130.8 (*C*ar.), 118.8 (*C*Har.), 47.4 (b, *C*H), 36.2 (CH_2), 19.9 (2xCH_3).

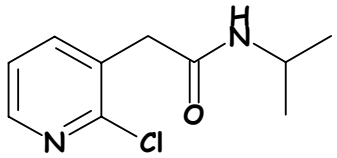
Elemental Analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	57.02	5.26
Found (%)	57.17	5.23

Infrared (ν, cm^{-1}) 2977, 1720, 1559, 1447, 1424, 1379, 1343, 1270, 1215, 1180, 1164, 1120, 1077.

Mass (NH_3 ionisation) 211, 213 (MH^+).

VII-06.



$C_{10}H_{13}ClN_2O$

212.68 g.mol^{-1}

2-(2-chloro-pyridin-3-yl)-*N*-isopropyl-acetamide VII-06 was obtained as the major product of the above reaction in **31%** yield as white crystals. (mp = 139–142°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.30 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.9 Hz, 4.8 Hz), 7.72 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.9 Hz, 7.5 Hz), 7.24 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.8 Hz, 7.5 Hz), 5.61 (s, 1H, N*H*), 4.07 (m, 1H, NC*H*), 3.59 (s, 2H, CH_2), 1.13 (d, 6H, CH_3, *J*=6.6 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	167.7 (*C*O), 151.3 (*C*ar.), 148.5 (*C*Har.), 140.3 (*C*Har.), 130.2 (*C*ar.), 123.0 (*C*Har.), 41.9 (*C*H), 41.0 (CH_2), 22.7 (2xCH_3).

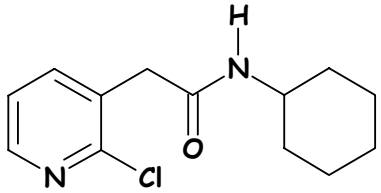
Elemental Analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	56.47	6.16
Found (%)	56.26	5.82

Infrared (ν, cm^{-1}) 3683, 3429, 2981, 2932, 1672, 1583, 1565, 1514, 1457, 1411, 1388, 1172, 1128, 1075.

Mass (NH_3 ionisation) 213, 215 (MH^+).

VII-08.



$C_{13}H_{17}ClN_2O$

252.75 g.mol^{-1}

2-(2-chloro-pyridin-3-yl)-*N*-cyclohexyl-acetamide VII-08 was prepared according to Method VII-4 using a solution of xanthate **VII-03** (1.18 g, 3.18 mmol) in chlorobenzene (31 mL). Lauroyl peroxide (1.52 g, 3.82 mmol, 1.2 eq) was then added portionwise (20 mol % per 20 minutes) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 0:10) to give compound **VII-08** in **42%** yield as white crystals. (mp = 140–143°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	8.33 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.9 Hz, 4.8 Hz), 7.75 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.9 Hz, 7.5 Hz), 7.26 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=4.8 Hz, 7.5 Hz), 5.47 (brs, 1H, N*H*), 3.78 (m, 1H, NC*H*), 3.62 (s, 2H, CH_2), 1.92–1.89 (m, 2H, CH_2), 1.71–1.58 (m, 3H, CH_2), 1.40–1.25 (m, 2H, CH_2), 1.20–1.07 (m, 3H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	167.6 (*C*O), 151.4 (*C*ar.), 148.6 (*C*Har.), 140.3 (*C*Har.), 130.3 (*C*ar.), 123.0 (*C*Har.), 48.7 (*C*H), 41.2 (*C*H_2), 33.1 (2x*C*H_2), 25.6 (*C*H_2), 24.8 (2x*C*H_2).

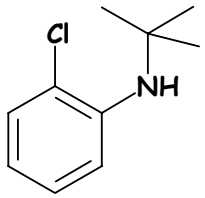
Elemental Analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	61.78	6.78
Found (%)	62.02	6.76

Infrared (ν, cm^{-1}) 3427, 3054, 2935, 2855, 1671, 1565, 1514, 1450, 1410, 1338, 1279, 1156, 1127, 1075.

Mass (NH_3 ionisation) 253, 255 (MH^+).

VII-09.



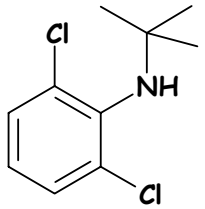
$C_{10}H_{14}ClN$

183.68 g.mol^{-1}

***tert*-Butyl-(2-chloro-phenyl)-amine VII-09** was prepared according to Method VII-1 using 2-chloroaniline (0.45 mL, 4.28 mmol) and *tert*-Butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (2 mL, 11.2 mmol, 2.6 eq). After completion of the reaction, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 10:0 to 9:1) to give compound **VII-09** in **quantitative** yield as a yellow oil. Its spectroscopic properties were identical to those described in the literature.[181]

[181] The yields we obtained were better than what has been done previously: Gage, J. R.; Wagner, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2613-2614.

VII-11.



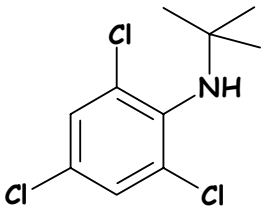
$C_{10}H_{13}Cl_2N$

218.13 g.mol^{-1}

tert-butyl-(2,6-dichloro-phenyl)-amine VII-17 was obtained according to Method VII-1 using 2,6-dichloroaniline (1.02 g, 6.28 mmol) and *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (3.2 mL, 17.9 mmol, 2.8 eq). After completion of the reaction, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether) to give this compound in **66%** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.30 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.0 Hz), 7.28 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.0 Hz), 6.91 (t, 1H, C*H*ar., *J*=8.0 Hz), 3.50 (brs, 1H, N*H*), 1.33 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	141.9 (*C*ar.), 132.6 (2x*C*ar.), 128.7 (2x*C*Har.), 124.2 (*C*Har.), 56.6 (*C*), 31.0 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3371, 2968, 1563, 1441, 1417, 1364, 1220, 1188, 795, 761.
Mass (NH_3 ionisation)	218, 220, 222 (M^+).

VII-12.



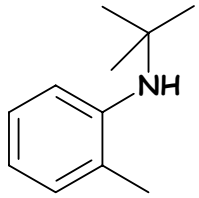
$C_{10}H_{12}Cl_3N$

252.57 g.mol^{-1}

***tert*-butyl-(2,4,6-trichloro-phenyl)-amine VII-12** was obtained according to Method VII-1 using 2,4,6-trichloro-phenylamine (1.05 g, 5.36 mmol) and *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (2.5 mL, 13.9 mmol, 2.6 eq) in cyclohexane (8mL). After completion of the reaction, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether) to give compound **VII-12** in **49 %** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.30 (s, 2H, C*H*ar.), 3.40 (brs, 1H, N*H*), 1.30 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	140.8 (*C*ar.), 133.0 (2x*C*ar.), 128.5 (2x*C*Har.), 128.4 (*C*ar.), 56.8 (*C*), 31.0 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3374, 2969, 1553, 1474, 1442, 1392, 1365, 1219, 1193, 1179, 857, 813, 770.
Mass (NH_3 ionisation)	252, 254, 256 (M^+).

VII-13.



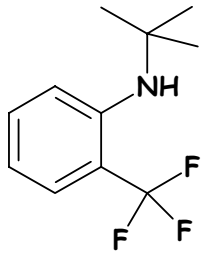
$C_{11}H_{17}N$

163.26 g.mol^{-1}

***tert*-butyl-*o*-tolyl-amine VII-13** was obtained according to Method VII-1 using *o*-toluidine (0.57 mL, 5.34 mmol) and *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (2.5 mL, 13.9 mmol, 2.6 eq). After completion of the reaction, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 97:3) to give compound **VII-13** in **86%** yield as a colourless oil.
Its spectroscopic properties were identical to those in the literature.[181]

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.13 (m, 2H, C*H*ar., *J*=7.3 Hz, 8.1 Hz), 6.96 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.1 Hz), 6.71 (dt, 1H, C*H*ar., *J*=1.3 Hz, 7.3 Hz), 3.49 (brs, 1H, N*H*), 2.18 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	145.0 (*C*ar.), 130.5 (*C*Har.), 126.7 (*C*Har.), 123.6 (*C*ar.), 117.1 (*C*Har.), 114.2 (*C*Har.), 51.3 (*C*), 30.2 (3xCH_3), 18.2 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3438, 2968, 2868, 1606, 1586, 1514, 1481, 1443, 1364, 1318, 1264, 1227, 1054, 744.
Mass (NH_3 ionisation)	164 (MH^+).

VII-14.



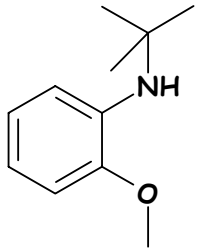
$C_{11}H_{14}F_3N$

217.24 g.mol^{-1}

***tert*-butyl-(2-trifluoromethyl-phenyl)-amine VII-14** was obtained according to Method VII-1 using *o*-trifluoromethylaniline (0.68 mL, 5.41 mmol) and *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (2.5 mL, 13.9 mmol, 2.6 eq). After completion of the reaction, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 10:0 to 9:1) to give compound **VII-14** in **98%** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.43 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 7.32 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 7.02 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.4 Hz), 6.70 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz), 4.29 (brs, 1H, N*H*), 1.42 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	145.2 (q, *C*ar., *J*=1.4 Hz), 132.4 (q, *C*Har., *J*=0.9 Hz), 126.9 (q, *C*Har., *J*=5.7 Hz), 125.4 (q, *C*F_3, *J*=272.3 Hz), 115.9 (*C*Har.), 115.6 (*C*Har.), 115.1 (q, *C*ar., *J*=28.4 Hz), 51.7 (*C*), 30.1 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3474, 2979, 1616, 1589, 1526, 1482, 1331, 1289, 1214, 1166, 1100, 1036, 752.
Mass (NH_3 ionisation)	218 (MH^+).

VII-15.



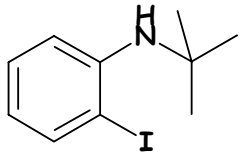
$C_{11}H_{17}NO$

179.26 g.mol^{-1}

***tert*-butyl-(2-methoxy-phenyl)-amine VII-15** was obtained according to Method VII-1 using 2-methoxy-phenylamine (0.6 mL, 5.31 mmol) and *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (2.5 mL, 13.9 mmol, 2.6 eq) in hexane (5mL). After completion of the reaction, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 95:5) to give compound **VII-15** in **77%** yield as a colourless oil.
Its spectroscopic properties were identical to those in the literature.[181]

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	6.94 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.4 Hz, 7.9 Hz), 6.87 (dt, 1H, C*H*ar., *J*=1.3 Hz, 7.8 Hz), 6.81 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.3 Hz, 7.9 Hz), 6.71 (dt, 1H, C*H*ar., *J*=1.4 Hz, 7.9 Hz), 4.14 (brs, 1H, N*H*), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 1.41 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	148.0 (*C*ar.), 136.6 (*C*ar.), 120.7 (*C*Har.), 116.7 (*C*Har.), 114.3 (*C*Har.), 109.7 (*C*Har.), 55.4 (O*C*H_3), 50.9 (*C*), 29.9 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3422, 2965, 2868, 1602, 1514, 1463, 1391, 1364, 1346, 1259, 1227, 1175, 1119, 1029, 736.
Mass (NH_3 ionisation)	180 (MH^+).

VII-16.



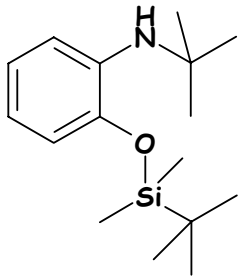
$C_{10}H_{14}IN$

275.13 g.mol^{-1}

***tert*-butyl-(2-iodo-phenyl)-amine VII-16** was prepared according to Method VII-1 using 2-iodo-phenylamine (300 mg, 1.37 mmol) and *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (1.1 mL, 6.1 mmol, 4.4 eq). After completion of the reaction, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 97:3) to give compound **VII-16** in **88%** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.71 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.6 Hz, 7.8 Hz), 7.20 (ddd, 1H, C*H*ar., *J*=1.6 Hz, 7.3 Hz, 8.5 Hz), 6.96 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.5 Hz, 8.5 Hz), 6.45 (ddd, 1H, C*H*ar., *J*=1.5 Hz, 7.3 Hz, 7.8 Hz), 4.20 (brs, 1H, N*H*), 1.44 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	146.5 (*C*ar.), 139.5 (*C*Har.), 128.9 (*C*Har.), 118.8 (*C*Har.), 114.1 (*C*Har.), 89.1 (*C*ar.), 52.0 (*C*), 30.0 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3388, 2974, 2933, 2869, 1587, 1511, 1454, 1392, 1365, 1319, 1282, 1262, 1215, 1004, 740.
Mass (NH_3 ionisation)	276 (MH^+) ; 219 (M^+-56).

VII-17.



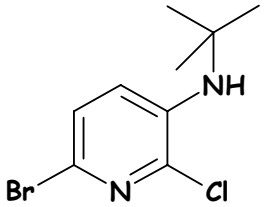
$C_{16}H_{29}NOSi$

279.50 g.mol^{-1}

***tert*-Butyl-[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-amine VII-17** was prepared according to Method VII-1 using 2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenylamine[182] (316 mg, 1.42 mmol) and *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (0.8 mL, 4.5 mmol, 3.2 eq). After completion of the reaction, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 96:4) to give compound **VII-17** in **60%** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	6.97 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.6 Hz, 7.9 Hz), 6.88 (dt, 1H, C*H*ar., *J*=1.4 Hz, 7.7 Hz), 6.80 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.4 Hz, 7.9 Hz), 6.63 (dt, 1H, C*H*ar., *J*=1.6 Hz, 7.7 Hz), 4.27 (brs, 1H, N*H*), 1.42 (s, 9H, CH_3), 1.09 (s, 9H, CH_3), 0.30 (s, 6H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	143.7 (*C*ar.), 138.8 (*C*ar.), 121.5 (*C*Har.), 117.6 (*C*Har.), 116.7 (*C*Har.), 114.8 (*C*Har.), 51.0 (*C*), 30.1 (3xCH_3), 25.9 (3xCH_3), 18.3 (*C*), -4.1 (2xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3420, 2957, 2930, 2858, 1600, 1510 ,1472, 1442, 1390, 1364, 1335, 1261, 1231, 1109, 914, 836, 782, 736.
Mass (NH_3 ionisation)	280 (MH^+).

VII-18.



$C_9H_{12}ClBrN_2$

263.57 g.mol^{-1}

(6-Bromo-2-chloro-pyridin-3-yl)-*tert*-butyl-amine VII-18 was prepared according to Method VII-1 using 6-bromo-2-chloro-3-aminopyridine[183] (600 mg, 2.90 mmol) and *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (2 mL,

---

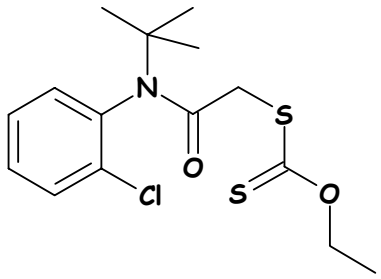
[182] **2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenylamine** was prepared as follows : To a stirred solution of 2-aminophenol (1.06 g, 9.7 mmol) in dichloromethane (9 mL), imidazole (2.53 g, 37.1 mmol, 3.8 eq) and TBDMSCl (2.15 g, 14.3 mmol, 1.5 eq) were successfully added. After 45 min, the reaction was quenched by addition of water, extracted with ether, washed with saturated NaCl, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 98:2), to give the desired compound in **96%** yield as a yellow oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.84–6.74 (m, 3H, C*H*ar.), 6.66 (m, 1H, C*H*ar.), 3.73 (brs, 2H, NH_2), 1.06 (s, 9H, CH_3), 0.28 (d, 6H, CH_3) ppm ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 143.0 (*C*ar.), 138.2 (*C*ar.), 121.9 (*C*Har.), 118.6 (2x*C*Har.), 115.8 (*C*Har.), 25.9 (3xCH_3), 18.3 (*C*), -4.1 (2xCH_3) ppm. IR (CH_2Cl_2) 3470, 3378, 2955, 2929, 2857, 1613, 1592, 1504, 1471, 1458, 1276, 1257, 1227, 924, 832, 782, 746 cm^{-1}. MS (CI+NH_3) m/z 224 (MH^+).

[183] Prepared by reaction of *N*-bromosuccinimide (1.2 eq) with 3-amino-2-chloropyridine in dimethylformamide (0.4 mol.L^{-1}). After basic work up, the resulting crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 10:0 to 9:1) to give the desired compound in **75%** yield as orange crystals. (m.p = 118–121°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.18 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 6.95 (d,

11.2 mmol, 3.8 eq). After completion of the reaction, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 93:7) to give compound **VII-18** in **68%** yield as colourless crystals (mp = 97–100°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.19 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.5 Hz), 7.06 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.5 Hz), 4.39 (brs, 1H, N*H*), 1.39 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	139.1 (*C*ar.), 136.5 (*C*ar.), 126.7 (*C*Har.), 123.6 (*C*ar.), 122.4 (*C*Har.), 51.6 (*C*), 29.5 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3416, 3061, 2978, 2935, 2874, 1577, 1489, 1461, 1413, 1369, 1326, 1221, 1144, 1124, 1071.
Mass (NH_3 ionisation)	263, 265, 267 (M^+).

VII-19.



$C_{15}H_{20}ClN_2O_2S_2$

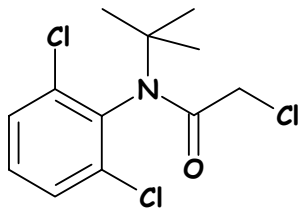
345.91 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(2-chloro-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester VII-19 was prepared according to Method VII-3: The first reaction was carried out using a solution of amine **VII-09** (410 mg, 2.23 mmol) in dichloromethane (20 mL), *N*,*N*-dimethylaniline (0.26 mL, 2.05 mmol, 0.9 eq) and chloroacetyl chloride (0.22 mL, 2.76 mmol, 1.2 eq). The solution was refluxed until starting material was totally consumed. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (1.10 g, 6.87 mmol, 3 eq) in acetone (20 mL) to give, after work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 85:15), compound **VII-19** in **81%** yield (over 2 steps) as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.53 (m, 1H, C*H*ar.), 7.35 (m, 3H, C*H*ar.), 4.57 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.62 (d, 1H, CH_2, *J*=16.2 Hz), 3.54 (d, 1H, CH_2, *J*=16.2 Hz), 1.42 (s, 9H, CH_3), 1.37 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.1 (*C*S), 165.7 (*C*O), 139.3 (*C*ar.), 134.8 (*C*ar.), 131.9 (*C*Har.), 130.6 (*C*Har.), 130.0 (*C*Har.), 127.9 (*C*Har.), 70.2 (OCH_2), 60.3 (*C*), 42.1 (CH_2), 28.7 (3xCH_3), 13.8 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2979, 2935, 1681, 1584, 1475, 1438, 1360, 1222, 1192, 1147, 1112, 1057, 768, 741.
Mass (NH_3 ionisation)	346, 348 (MH^+).

1H, C*H*ar., *J*=8.2 Hz), 4.18 (brs, 1H, N*H*) ppm ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 139.3 (*C*ar.), 135.2 (*C*ar.), 127.4 (*C*Har.), 126.0 (*C*ar.), 125.0 (*C*Har.) ppm. IR (CH_2Cl_2) 3489, 3395, 1618, 1559, 1444, 1434, 1375, 1300, 1251, 1123, 1106, 920 cm^{-1}. MS (CI+NH_3) m/z 207, 209, 211 (MH^+).

VII-20.

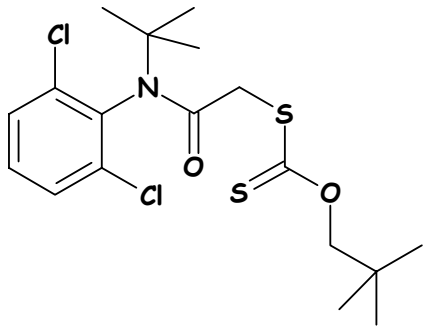


$C_{12}H_{14}Cl_3NO$
294.61 g.mol^{-1}

***N-tert*-butyl-2-chloro-N-(2,6-dichloro-phenyl)-acetamide VII-20** : To a stirred solution of amine **VII-11** (630 mg, 2.89 mmol) in 1,2-dichloroethane (15 mL) at r.t. under argon, were successively added *N,N*-dimethylaniline (0.74 mL, 5.80 mmol, 2 eq) and chloroacetyl chloride (0.35 mL, 4.39 mmol, 1.5 eq). The solution was refluxed overnight until starting material was totally consumed. The crude mixture was then poured in saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 93:7) to give compound **VII-20** in **94 %** yield as white crystals (mp = 91–94°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.43 (dd, 2H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz, 8.6 Hz), 7.28 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz, 8.6 Hz), 3.60 (s, 2H, CH_2), 1.44 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	164.7 (*C*O), 136.8 (*C*ar.), 136.7 (2x*C*ar.), 130.3 (*C*Har.), 129.3 (*C*Har.), 61.9 (*C*), 44.5 (CH_2), 28.4 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2976, 1686, 1604, 1561, 1445, 1435, 1422, 1352, 1290, 1236, 1188, 1080.
Mass (NH_3 ionisation)	295, 297, 299 (MH^+).

VII-21.



$C_{18}H_{25}Cl_2NO_2S_2$
422.44 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(2,6-dichloro-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester VII-21 : To a solution of acetamide **VII-20** (400 mg, 1.36 mmol) in acetonitrile (2 mL) under argon was added sodium *O*-neopentyl xanthate[184] (603 mg, 3.24 mmol, 2.4 eq) and the reaction mixture was refluxed for 6 hours. After consumption of all starting material, the resulting mixture was diluted with water, extracted with ether, washed several times with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 95:5) to give compound **VII-21** in **87%** yield as white crystals (mp = 135–138°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.47 (dd, 2H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz, 8.4 Hz), 7.29 (dd, 1H C*H*ar., *J*=7.7 Hz, 8.4 Hz), 4.15 (s, 2H, OCH_2), 3.67 (s, 2H, CH_2), 1.48 (s, 9H, CH_3), 0.92 (s, 9H,

[184] See for example: Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9190-9191.

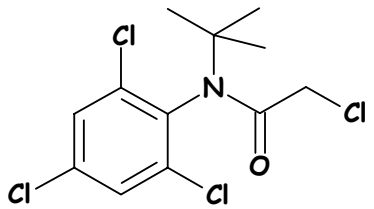
	C*H*$_3$).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.7 (*C*S), 165.6 (*C*O), 137.9 (*C*ar.), 136.9 (2x*C*ar.), 130.1 (*C*Har.), 129.3 (2x*C*Har.), 83.4 (O*C*H$_2$), 61.8 (*C*), 42.0 (*C*H$_2$), 31.8 (*C*), 28.6 (3x*C*H$_3$), 26.6 (3x*C*H$_3$).

Elemental Analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	51.18	5.97
Found (%)	50.71	5.94

Infrared (ν, cm^{-1})	2965, 2938, 1666, 1561, 1445, 1436, 1425, 1366, 1353, 1284, 1248, 1232, 1188, 1070, 1030.
Mass (NH_3 ionisation)	423, 425 (MH^+).

VII-22.



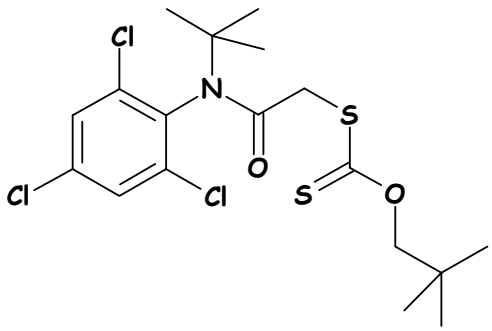
$C_{12}H_{13}Cl_4NO$

329.06 g.mol^{-1}

***N-tert*-butyl-2-chloro-N-(2,4,6-trichloro-phenyl)-acetamide VII-22** : To a stirred solution of amine **VII-12** (508 mg, 2.01 mmol) in 1,2-dichloroethane (12 mL) at r.t. were successively added *N,N*-dimethylaniline (0.50 mL, 3.92 mmol, 1.9 eq) and chloroacetyl chloride (0.24 mL, 3.01 mmol, 1.5 eq). The solution was refluxed for 4 hours. The reaction being slow, more *N,N*-dimethylaniline (0.50 mL, 3.92 mmol, 1.9 eq) and chloroacetyl chloride (0.23 mL, 2.9 mmol, 1.4 eq) were added and the solution was refluxed until starting material was totally consumed. The crude mixture was poured in saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The resulting crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 98:2) to give **VII-22** in **80 %** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.46 (s, 2H, C*H*ar.), 3.61 (s, 2H, C*H*$_2$), 1.46 (s, 9H, C*H*$_3$).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	164.7 (*C*O), 137.4 (2x*C*ar.), 135.9 (*C*ar.), 135.5 (*C*ar.), 129.3 (2x*C*Har.), 62.2 (*C*), 44.3 (*C*H$_2$), 28.5 (3x*C*H$_3$).
Infrared (ν, cm^{-1})	3075, 2981, 2938, 1693, 1572, 1543, 447, 1367, 1346, 1235, 1189, 1123, 913.
Mass (NH_3 ionisation)	329, 331, 333 (M^+).

VII-23.

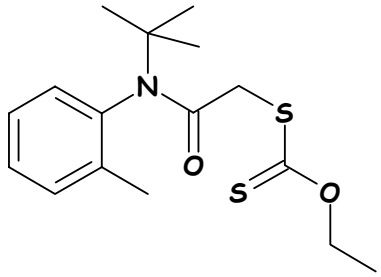


$C_{18}H_{24}Cl_3NO_2S_2$
456.88 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(2,4,6-trichloro-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester VII-23 : To a stirred solution of acetamide **VII-22** (250 mg, 0.76 mmol) in dimethylformamide (6 mL) under argon was added sodium *O*-neopentyl xanthate[184] (232 mg, 1.24 mmol, 1.6 eq) and the reaction mixture was refluxed for 6 hours. After consumption of all starting material, the resulting mixture was diluted with water, extracted with ether, washed several times with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 98:2) to give compound **VII-23** in **46%** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.49 (s, 2H, C*H*ar.), 4.16 (s, 2H, OCH_2), 3.66 (s, 2H, CH_2), 1.47 (s, 9H, CH_3), 0.93 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.5 (*C*S), 165.5 (*C*O), 137.5 (2x*C*ar.), 136.8 (*C*ar.), 135.3 (*C*ar.), 129.3 (2x*C*Har.), 83.5 (O*C*H_2), 62.0 (*C*), 41.9 (*C*H_2), 31.8 (*C*), 28.7 (3x*C*H_3), 26.5 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2960, 1674, 1570, 1543, 1448, 1395, 1366, 1344, 1273, 1227, 1189, 1069, 1029, 734.
Mass (NH_3 ionisation)	456, 458, 460, 462 (M^+).

VII-24.



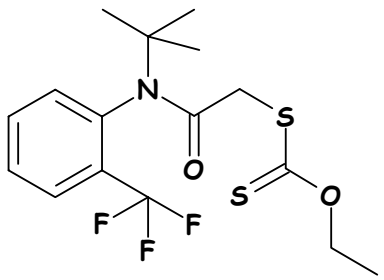
$C_{16}H_{23}NO_2S_2$
325.50 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid [(*tert*-butyl-*o*-tolyl-carbamoyl)-methyl] ester ethyl ester VII-24 was prepared according to Method VII-3: The first reaction was carried out using a solution of aniline **VII-13** (330 mg, 2.02 mmol) in dichloromethane (20 mL), *N*,*N*-dimethylaniline (0.46 mL, 3.63 mmol, 1.8 eq) and chloroacetyl chloride (0.23 mL, 2.88 mmol, 1.4 eq). The solution was stirred at r.t. until starting material was totally consumed. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (1.67 g, 10.5 mmol, 5 eq) in acetone (28 mL) to yield, after work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 85:15), **94%** of compound **VII-24** (over 2 steps) as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.25 (m, 3H, C*H*ar.), 7.13 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=0.9 Hz, 7.4 Hz), 4.54 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.55 (d, 1H, CH_2, *J*=16.3 Hz), 3.43 (d, 1H, CH_2, *J*=16.3

	Hz), 2.34 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.37 (s, 9H, C*H*$_3$), 1.33 (t, 3H, C*H*$_3$, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.2 (*C*S), 165.8 (*C*O), 140.5 (*C*ar.), 137.1 (*C*ar.), 131.5 (*C*Har.), 130.0 (*C*Har.), 128.8 (*C*Har.), 127.1 (*C*Har.), 70.2 (O*C*H$_2$), 59.5 (*C*), 42.5 (*C*H$_2$), 28.8 (3x*C*H$_3$), 18.9 (*C*H$_3$), 13.8 (*C*H$_3$).
Infrared (ν, cm^{-1})	2977, 2934, 1659, 1491, 1456, 1361, 1230, 1193, 1113, 1052, 732.
Mass (NH_3 ionisation)	326, 328 (MH^+).

VII-25.



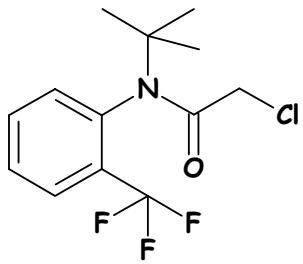
$C_{16}H_{20}F_3NO_2S_2$

379.47 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(2-trifluoromethyl-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester VII-25 was prepared according to Method VII-3: The first reaction was carried out using a solution of aniline **VII-14** (500 mg, 2.30 mmol) in 1,2-dichloroethane (15 mL), *N*,*N*-dimethylaniline (0.92 mL, 7.21 mmol, 3.1 eq) and chloroacetyl chloride (0.64 mL, 8.03 mmol, 3.5 eq). The solution was refluxed until starting material was totally consumed. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (961 mg, 6.00 mmol, 2.6 eq) in acetone (25 mL) to yield, after work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 9:1), **53%** (over 2 steps) of compound **VII-25** as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.79 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.1z, 7.9 Hz), 7.67 (dt, 1H, C*H*ar., *J*=1.1 Hz, 7.6 Hz), 7.56 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 7.47 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 4.55 (m, 2H, OC*H*$_2$, *J*=7.1 Hz), 3.60 (d, 1H, C*H*$_2$, *J*=16.0 Hz), 3.51 (d, 1H, C*H*$_2$, *J*=16.0 Hz), 1.40 (s, 9H, C*H*$_3$), 1.35 (t, 3H, C*H*$_3$, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.1 (*C*S), 166.3 (*C*O), 139.4 (q, *C*ar., *J*=1.8 Hz), 133.1 (*C*Har.), 132.5 (*C*Har.), 129.3 (*C*Har.), 129.1 (q, *C*ar., *J*=29.2 Hz), 128.0 (q, *C*Har., *J*=5.2 Hz), 123.3 (q, *C*F$_3$, *J*=273.8 Hz), 70.4 (O*C*H$_2$), 60.8 (*C*), 42.4 (q, *C*H$_2$, *J*=1.4 Hz), 28.5 (3x*C*H$_3$), 13.8 (*C*H$_3$).
Infrared (ν, cm^{-1})	2981, 2936, 1668, 1494, 1452, 1396, 1344, 1313, 1232, 1173, 1125, 1111, 1052, 1036, 769.
Mass (NH_3 ionisation)	379 (M^+).

VII-26.



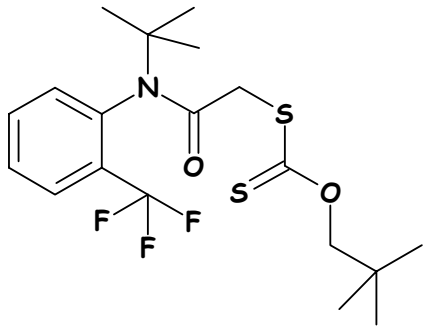
$C_{13}H_{15}NClF_3O$

293.72 g.mol^{-1}

***N-tert*-butyl-2-chloro-*N*-(2-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide VII-26** : To a stirred solution of amine **VII-14** (500 mg, 2.30 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 mL) at r.t., were successively added *N,N*-dimethylaniline (0.46 mL, 3.60 mmol, 1.6 eq) and chloroacetyl chloride (0.22 mL, 2.76 mmol, 1.2 eq). The solution was refluxed for 3 hours. The reaction being slow, more *N,N*-dimethylaniline (0.40 mL, 3.13 mmol, 1.3 eq) and chloroacetyl chloride (0.31 mL, 3.89 mmol, 1.7 eq) were added and the solution was refluxed until starting material was totally consumed. The crude mixture was poured in saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The resulting crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 9:1) to give **VII-26** in **quantitative** yield as white crystals (mp = 55–60°C, recrystallized with heptane).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.78 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.2 Hz, 7.8 Hz), 7.65 (dt, 1H, C*H*ar., *J*=1.2 Hz, 7.7 Hz), 7.57 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 7.36 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 3.65 (d, 1H, CH_2, *J*=13.3 Hz), 3.50 (d, 1H, CH_2, *J*=13.3 Hz), 1.40 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	166.0 (*C*O), 138.7 (q, *C*ar., *J*=1.6 Hz), 133.1 (*C*Har.), 132.3 (*C*Har.), 129.6 (*C*Har.), 129.0 (q, *C*ar., *J*=29.0 Hz), 128.0 (q, *C*Har., *J*=5.2 Hz), 123.1 (q, *C*F_3, *J*=273.7 Hz), 60.9 (*C*), 44.3 (q, *C*H_2, *J*=1.9 Hz), 28.4 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2966, 1679, 1602, 1494, 1452, 1355, 1314, 1294, 1235, 1174, 1132, 1112, 1067, 1036.
Mass (NH_3 ionisation)	294, 295 (MH^+) ; 238, 240 (MH^+-56).

VII-27.



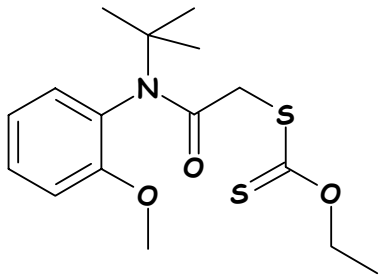
$C_{19}H_{26}F_3NO_2S_2$

421.55 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(2-trifluoromethyl-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester VII-27 : To a solution of acetamide **VII-26** (330 mg, 1.13 mmol) in acetonitrile (6 mL) under argon was added sodium *O*-neopentyl xanthate[184] (314 mg, 1.69 mmol, 1.5 eq) and the reaction mixture was refluxed for 2 hours. After consumption of all the starting material, the resulting mixture was diluted with water, extracted with ether, washed several times with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 95:5) to give compound **VII-27** in **95%** yield as white crystals (mp = 133–136°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.80 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.1 Hz, 7.8 Hz), 7.67 (dt, 1H, C*H*ar., *J*=1.0 Hz, 7.7 Hz), 7.56 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 7.47 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.8 Hz), 4.14 (s, 2H, OCH_2), 3.65 (d, 1H, CH_2, *J*=15.9 Hz), 3.57 (d, 1H, CH_2, *J*=15.9 Hz), 1.41 (s, 9H, CH_3), 0.92 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.3 (*C*S), 166.3 (*C*O), 139.4 (*C*ar.), 133.2 (*C*Har.), 132.5 (*C*Har.) 129.4 (*C*Har.), 129.2 (q, *C*ar., *J*=29.1 Hz), 128.0 (q, *C*Har., *J*=5.1 Hz), 123.3 (q, *C*F_3, *J*=273.8 Hz), 83.6 (O*C*H_2), 60.9 (*C*), 42.4 (q, *C*H_2, *J*=1.4 Hz), 31.8 (*C*), 28.6 (3x*C*H_3), 26.6 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3057, 2965, 1662, 1495, 1451, 1397, 1366, 1354, 1314, 1232, 1174, 1132, 1112, 1069, 1036.
Mass (NH_3 ionisation)	422 (MH^+).

VII-28.



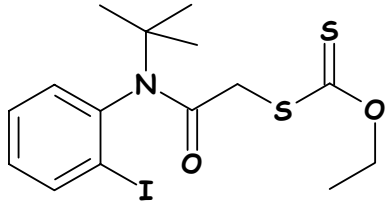
$C_{16}H_{23}NO_3S_2$

341.49 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(2-methoxy-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester VII-28 was prepared according to Method VII-3: The first reaction was carried out using a solution of amine **VII-15** (300 mg, 1.67 mmol) in dichloromethane (16 mL), *N*,*N*-dimethylaniline (0.31 mL, 2.44 mmol, 1.5 eq) and chloroacetyl chloride (0.16 mL, 2.00 mmol, 1.2 eq). The solution was stirred at r.t. until starting material was totally consumed. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (643 mg, 4.01 mmol, 2.4 eq) in acetone (18 mL) to yield, after work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 85:15), **98%** of compound **VII-28** (over 2 steps) as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.35 (dt, 1H, C*H*ar., *J*=1.7 Hz, 8.2 Hz), 7.15 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.7 Hz, 8.0 Hz), 6.97 (m, 2H, C*H*ar.), 4.53 (q, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (d, 1H, CH_2, *J*=16.1 Hz), 3.48 (d, 1H, CH_2, *J*=16.1 Hz), 1.35 (s, 9H, CH_3), 1.34 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.2 (*C*S), 166.1 (*C*O), 156.3 (*C*ar.), 149.2 (*C*ar.), 131.3 (*C*Har.), 130.0 (*C*Har.), 120.8 (*C*Har.), 111.6 (*C*Har.), 70.0 (O*C*H_2), 59.2 (*C*), 55.5 (O*C*H_3), 42.2 (*C*H_2), 28.6 (3x*C*H_3), 13.7 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2977, 2937, 1665, 1652, 1594, 1496, 1463, 1359, 1278, 1232, 1118, 1052, 754, 732.
Mass (NH_3 ionisation)	342 (MH^+).

VII-29.



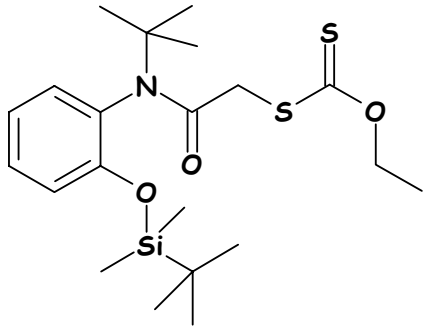
$C_{15}H_{20}INO_2S_2$

437.36 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(2-iodo-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester VII-29 was prepared according to Method VII-3. The first reaction was carried out using a solution of amine **VII-16** (330 mg, 1.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (12 mL), *N*,*N*-dimethylaniline (0.23 mL, 1.80 mmol, 1.5 eq) and chloroacetyl chloride (0.11 mL, 1.38 mmol, 1.1 eq). The solution was refluxed until starting material was totally consumed. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (422 mg, 2.63 mmol, 2.2 eq) in acetone (12 mL) to give, after work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 85:15), compound **VII-29** in **95%** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.96 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.3 Hz, 8.0 Hz), 7.46 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.3 Hz, 7.2 Hz), 7.41 (ddd, 1H, C*H*ar., *J*=1.6 Hz, 7.8 Hz, 8.0 Hz), 7.10 (ddd, 1H, C*H*ar., *J*=1.8 Hz, 7.2 Hz, 7.8 Hz), 4.56 (2xq, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.61 (d, 1H, CH_2, *J*=16.2 Hz), 3.57 (d, 1H, CH_2, *J*=16.2 Hz), 1.45 (s, 9H, CH_3), 1.36 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.2 (*C*S), 165.8 (*C*O), 144.6 (*C*ar.), 140.3 (*C*Har.), 130.7 (*C*Har.), 130.1 (*C*Har.), 129.5 (*C*Har.), 103.7 (*C*ar.), 70.3 (O*C*H_2), 60.7 (*C*), 42.7 (*C*H_2), 29.0 (3x*C*H_3), 13.9 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2977, 2933, 1666, 1576, 1464, 1394, 1362, 1345, 1288, 1228, 1191, 1113, 1050, 1019, 733.
Mass (NH_3 ionisation)	438 (MH^+).

VII-30.



$C_{21}H_{35}NO_3S_2Si$

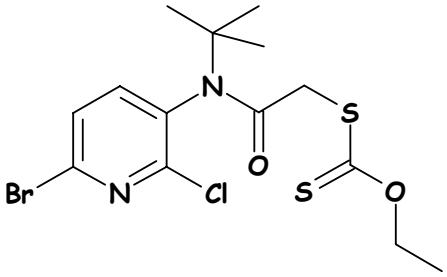
441.73 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid ({tert-butyl-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-carbamoyl}-methyl) ester ethyl ester VII-30 was prepared according to Method VII-3: The first reaction was carried out using a solution of amine **VII-17** (233 mg, 0.83 mmol) in 1,2-dichloroethane (8 mL), *N*,*N*-dimethylaniline (0.16 mL, 1.26 mmol, 1.5 eq) and chloroacetyl chloride (0.08 mL, 1.00 mmol, 1.2 eq). The solution was stirred at r.t. until starting material was totally consumed. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (377 mg, 2.35 mmol, 2.8 eq) in acetone (8 mL) to afford, after work up and purification by

flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 9:1) compound **VII-30** in **57%** yield (over 2 steps) as a yellow oil.[185]

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.26 (ddd, 1H, C*H*ar., *J*=1.8 Hz, 8.2 Hz, 8.1 Hz), 7.16 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.8 Hz, 7.7 Hz), 6.98 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.2 Hz, 7.7 Hz), 6.93 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.2 Hz, 8.2 Hz), 4.54 (2xq, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.78 (d, 1H, CH_2, *J*=15.8 Hz), 3.52 (d, 1H, CH_2, *J*=15.8 Hz), 1.39 (s, 9H, CH_3), 1.34 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz), 1.01 (s, 9H, CH_3) 0.34 (s, 3H, CH_3), 0.28 (s, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.3 (*C*S), 166.1 (*C*O), 152.8 (*C*ar.), 132.1 (*C*ar.), 131.6 (*C*Har.), 129.8 (*C*Har.), 121.3 (*C*Har.), 119.2 (*C*Har.), 70.0 (OCH_2), 59.4 (*C*), 42.9 (CH_2), 28.8 (3xCH_3), 25.9 (3xCH_3), 18.4 (*C*), 13.8 (CH_3), -3.7 (CH_3), -3.9 (CH_3).

VII-31.



$C_{14}H_{18}ClBrN_2O_2S_2$

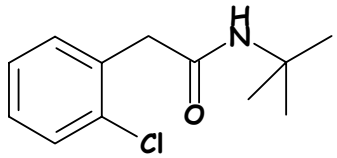
425.80 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[(6-bromo-2-chloro-pyridin-3-yl)-tert-butyl-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester VII-31 was prepared according to Method VII-3: The first reaction was carried out using a solution of aminopyridine **VII-18** (281 mg, 1.06 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 mL), *N*,*N*-dimethylaniline (0.50 mL, 3.94 mmol, 3.7 eq) and chloroacetyl chloride (0.52 mL, 6.53 mmol, 6.1 eq). The solution was refluxed until starting material was totally consumed. After work up, the crude residue was treated with potassium *O*-ethyl xanthate (500 mg, 1.25 mmol, 1.2 eq) in acetone (10 mL) to afford, after work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 8:2) followed by recrystallization in heptane, compound **VII-31** in **54%** yield (over 2 steps) of as yellow crystals (mp = 118–120°C, recrystallized with heptane).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.62 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.1 Hz), 7.56 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.1 Hz), 4.59 and 4.57 (2xq, 2H, OCH_2, *J*=7.1 Hz), 3.60 (d, 1H, CH_2, *J*=15.9 Hz), 3.53 (d, 1H, CH_2, *J*=15.9 Hz), 1.42 (s, 9H, CH_3), 1.38 (t, 3H, CH_3, *J*=7.1 Hz).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.0 (*C*S), 165.3 (*C*O), 151.4 (*C*ar.), 142.1 (*C*Har.), 140.2 (*C*ar.), 135.6 (*C*ar.), 127.8 (*C*Har.), 70.8 (OCH_2), 61.2 (*C*), 41.8 (CH_2), 29.0 (3xCH_3), 13.8 (CH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3061, 2983, 2938, 1673, 1537, 1427, 1418, 1366, 1335, 1236, 1188, 1123, 1095, 1051, 956.
Mass (NH_3 ionisation)	426, 428, 430 (MH^+).

[185] This low yield is due to a partial deprotection of the silyl group during the substitution reaction.

VII-32.



$C_{12}H_{16}ClNO$

225.72 g.mol^{-1}

***N-tert*-butyl-2-(2-chloro-phenyl)-acetamide VII-32** was prepared according to Method VII-4 using a solution of xanthate **VII-19** (320 mg, 0.92 mmol) in octane (20 mL). Lauroyl peroxide (330 mg, 0.83 mmol, 0.9 eq) was then added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 7:3) to give compound **VII-32** in **73%** yield as white crystals. (mp = 138–141°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.32–7.15 (m, 4H, C*H*ar.), 5.25 (brs, 1H, N*H*), 3.51 (s, 2H, CH_2), 1.23 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	168.9 (*C*O), 134.4 (*C*ar.), 133.7 (*C*ar.), 131.7 (*C*Har.), 129.8 (*C*Har.), 128.8 (*C*Har.), 127.3 (*C*Har.), 51.4 (*C*), 42.7 (CH_2), 28.7 (3xCH_3).

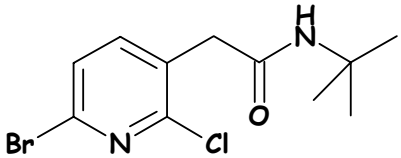
Elemental Analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	63.86	7.14
Found (%)	63.68	7.11

Infrared (ν, cm^{-1}) 3426, 3043, 2969, 1674, 1513, 1474, 1454, 1365, 1221, 1123, 1054.

Mass (NH_3 ionisation) 226, 228 (MH^+).

VII-33.



$C_{11}H_{14}BrClN_2O$

305.60 g.mol^{-1}

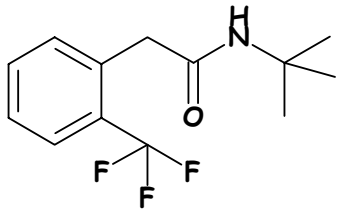
2-(6-bromo-2-chloro-pyridin-3-yl)-*N-tert*-butyl-acetamide VII-33 was prepared according to Method VII-4 using a solution of xanthate **VII-31** (244 mg, 0.57 mmol) in octane (0.1 mol.L^{-1}). Lauroyl peroxide (136 mg, 0.34 mmol, 0.6 eq) was then added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 6:4) to give compound **VII-33** in **71%** yield as white crystals (mp = 158–162°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.59 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 7.42 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 5.54 (s, 1H, N*H*), 3.50 (s, 2H, CH_2), 1.34 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	167.3 (*C*O), 150.3 (*C*ar.), 142.2 (*C*Har.), 138.8 (*C*ar.), 129.7 (*C*ar.), 127.3 (*C*Har.), 52.0 (*C*), 41.0 (CH_2), 28.8 (3xCH_3).

Infrared (ν, cm^{-1}) 3430, 3048, 2969, 2932, 1678, 1575, 1545, 1513, 1454, 1428, 1418, 1393, 1365, 1357, 1218, 1122, 1070.

Mass (NH_3 ionisation) 305, 307, 309 (M^+).

VII-34.



$C_{13}H_{16}F_3NO$

259.27 g.mol^{-1}

***N-tert*-butyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide VII-34** was prepared according to Method VII-4 using a solution of xanthate **VII-25** (280 mg, 0.74 mmol) in octane (0.09 mol.L^{-1}). Lauroyl peroxide (184 mg, 0.46 mmol, 0.6 eq) was then added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 8:2) to give compound **VII-34** in **46%** yield as white crystals (mp = 108–111°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

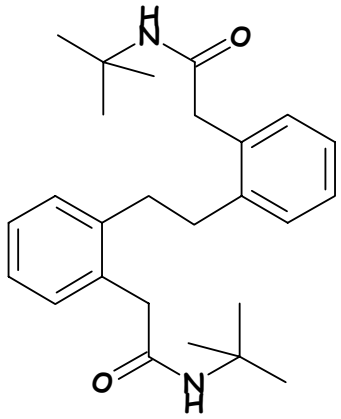
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.67 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 7.54 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.5 Hz), 7.47 (d, 1H, C*H*ar., *J*=7.5 Hz), 7.39 (t, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz), 5.22 (brs, 1H, N*H*), 3.64 (s, 2H, CH_2), 1.30 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	167.0 (*C*O), 133.8 (q, *C*ar., *J*=1.6 Hz), 132.6 (*C*Har.), 132.2 (q, *C*Har., *J*=0.8 Hz), 128.7 (q, *C*ar., *J*=30.0 Hz), 127.4 (*C*Har.), 126.2 (q, *C*Har., *J*=5.6 Hz), 124.5 (q, *C*F_3, *J*=273.7 Hz), 51.5 (*C*H_2), 41.5 (q, *C*H_2, *J*=1.7 Hz), 28.7 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3430, 3058, 2969, 2931, 1678, 1514, 1453, 1393, 1315, 1220, 1182, 1160, 1122, 1060, 1038.

Elemental Analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	60.22	6.22
Found (%)	59.91	6.29

Mass (NH_3 ionisation) 260 (MH^+).

VII-36.



$C_{26}H_{36}N_2O_2$

408.59 g.mol^{-1}

***N-tert*-butyl-2-(2-{2-[2-(*tert*-butylcarbamoyl-methyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-acetamide VII-36** was prepared according to Method VII-4 using a solution of xanthate **VII-24** (303 mg, 0.93 mmol) in octane (9 mL). Lauroyl peroxide (290 mg, 0.73 mmol, 0.8 eq) was then added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash

column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 4:6) to give compound **VII-36** in **55%** yield as white crystals (mp = 148–151°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.23 (m, 8H, C*H*ar.), 5.84 (brs, 2H), 3.53 (s, 4H, CH_2), 2.82 (s, 4H, CH_2), 1.30 (s, 18H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	170.6 (2x*C*O), 140.3 (2x*C*ar.), 133.7 (2x*C*ar.), 131.0 (2x*C*Har.), 130.3 (2x*C*Har.), 127.8 (2x*C*Har.), 127.0 (2x*C*Har.), 51.3 (2x*C*), 41.9 (2x*C*H_2), 35.0 (2x*C*H_2), 28.8 (6x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3289, 3063, 2963, 2927, 2870, 1659, 1540, 1511, 1491, 1451, 1391, 1362, 1262, 1225, 1193.

Elemental Analysis

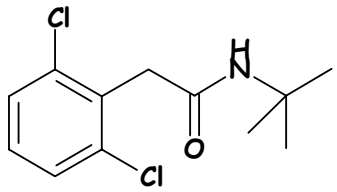
Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	76.43	8.88
Found (%)	76.88	9.03

Mass (NH_3 ionisation) 408 (M^+).

HRMS (EI+)

Calculated	Measured
408.27365	408.27755

VII-40.



$C_{12}H_{15}Cl_2NO$

260.17 g.mol^{-1}

***N-tert*-butyl-2-(2,6-dichloro-phenyl)-acetamide VII-40** was prepared according to Method VII-4 using a solution of xanthate **VII-21** (50 mg, 0.12 mmol) in di-*n*-butylether (0.08 mol.L^{-1}). Lauroyl peroxide (30 mg, 0.07 mmol, 0.6 eq) was then added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether) to give compound **VII-40** in **98%** yield as white crystals (mp = 168–171°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

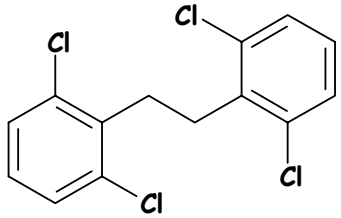
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.33 (d, 2H, C*H*ar., *J*=8.1 Hz), 7.16 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=7.7 Hz, 8.4 Hz), 5.28 (brs, 1H, N*H*), 3.84 (s, 2H, CH_2), 1.31 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	167.5 (*C*O), 136.3 (2x*C*ar.), 132.2 (*C*ar.), 129.0 (*C*Har.), 128.4 (2x*C*Har.), 51.6 (*C*), 39.9 (*C*H_2), 28.7 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3682, 3424, 3048, 2954, 1678, 1563, 1513, 1453, 1393, 1367, 1219, 1088.

Elemental Analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	55.40	5.81
Found (%)	55.18	5.83

Mass (NH_3 ionisation) 260, 262, 264 (M^+).

VII-41.



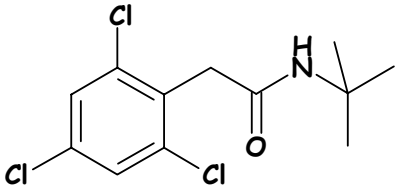
$C_{14}H_{10}Cl_4$

320.05 g.mol^{-1}

2,6,2',6'-Tetrachloro-bibenzyl VII-41 was prepared according to Method VII-4 using a solution of xanthate **VII-21** (100 mg, 0.24 mmol) in chlorobenzene (0.47 mol.L^{-1}). Lauroyl peroxide (119 mg, 0.30 mmol, 1.2 eq) was then added portionwise (20 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether) to give in **26%** yield a pure fraction of compound **VII-41** as white crystals (mp = 155–157°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate). Its spectroscopic properties were identical to those described in the literature.[186]

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.28 (d, 4H, C*H*ar., *J*=7.9 Hz), 7.09 (dd, 2H, C*H*ar., *J*=7.6 Hz, 8.4 Hz), 3.26 (s, 4H, CH_2).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	136.8 (2x*C*ar.), 136.0 (4x*C*ar.), 128.3 (4x*C*Har.), 128.0 (2x*C*Har.), 29.8 (2xCH_2).
Infrared (ν, cm^{-1})	3056, 2956, 2928, 1582, 1562, 1453, 1436, 1272, 1118, 1086, 1070.
Mass (NH_3 ionisation)	318, 320, 322, 324 (M^+).

VII-42.



$C_{12}H_{14}Cl_3NO$

294.61 g.mol^{-1}

***N-tert*-butyl-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-acetamide VII-42** was prepared according to Method VII-4 using a solution of xanthate **VII-23** (143 mg, 0.31 mmol) in octane (0.1 mol.L^{-1}). Lauroyl peroxide (102 mg, 0.26 mmol, 0.8 eq) was then added portionwise (19 mol% per 20 min) to the refluxing solution. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 85:15) to give compound **VII-42** in **49%** yield as a white solid (mp = 199–205 °C).

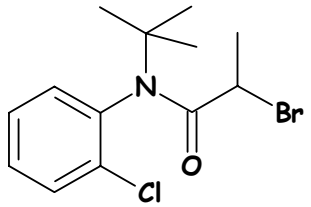
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.36 (s, 2H, C*H*ar.), 5.28 (brs, 1H, N*H*), 3.79 (s, 2H, CH_2), 1.33 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	167.0 (*C*O), 136.7 (2x*C*ar.), 133.8 (*C*ar.), 131.0 (*C*ar.), 128.4 (2x*C*Har.), 51.8 (*C*), 39.4 (CH_2), 28.8 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3683, 3429, 2981, 2929, 1681, 1582, 1550, 1512, 1453, 1393, 1366, 1223,

[186] (a) McBay H., Tucker, O., Groves, P. T. *J. Org. Chem.* **1959,** *24*, 536-545. (b) Suh, Y., Lee, J., Kim, S., Rieke, R.D. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, *1-2*, 20-36. (c) Huang, H. H. *Aust. J. Chem.* **1976**, *29,* 2415-2422.

1197.

Mass (NH_3 ionisation) 294, 296, 298, 300 (M^+).

VII-44.



$C_{13}H_{17}ClNOBr$

318.64 g.mol^{-1}

2-Bromo-*N*-*tert*-butyl-*N*-(2-chloro-phenyl)-propionamide VII-44 was prepared according to the following procedure : To a stirred solution of *tert*-butyl-(2-chloro-phenyl)-amine **VII-09** (272 mg, 1.48 mmol) in 1,2-dichloroethane (14 mL) at r.t., were successively added *N,N*-dimethylaniline (0.38 mL, 2.99 mmol, 2 eq) and 2-bromopropionyl bromide (0.23 mL, 2.19 mmol, 1.5 eq). The solution was refluxed for 2 hours until starting material was totally consumed. The crude mixture was poured in saturated aqueous $NaHCO_3$, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The resulting crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 97:3) to give the first diastereomer of compound **VII-44** in **61%** yield as a white solid.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz 7.54 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.6 Hz, 7.8 Hz), 7.36 (dt, 1H, C*H*ar., *J*=1.8 Hz, 7.7 Hz), 7.32 (dt, 1H, C*H*ar., *J*=1.6 Hz, 7.5 Hz), 7.13 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.8 Hz, 7.5 Hz), 3.98 (q, 1H, C*H*, *J*=6.7 Hz), 1.61 (d, 3H, CH_3, *J*=6.7 Hz), 1.41 (s, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz 169.5 (*C*O), 139.2 (*C*ar.), 135.0 (*C*ar.), 131.1 (2x*C*Har.), 130.1 (*C*Har.), 127.7 (*C*Har.), 60.3 (*C*), 41.8 (*C*H), 28.4 (3x*C*H_3), 22.5 (*C*H_3).

Infrared (ν, cm^{-1}) 2922,1666, 1601, 1476, 1367, 1188, 920.

Mass (NH_3 ionisation) 319, 321 (MH^+).

By flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 9:1), the second diastereomer of compound **VII-44** was obtained in **20%** yield as a white solid.

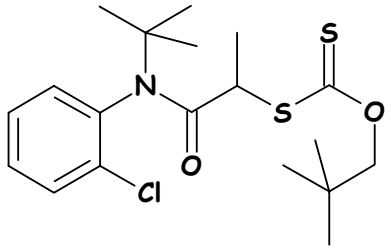
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz 7.49 (m, 1H, C*H*ar.), 7.41 (m, 1H, C*H*ar.), 7.35–7.33 (m, 2H, C*H*ar.), 3.74 (q, 1H, C*H*, *J*=6.6 Hz), 1.72 (d, 3H, CH_3, *J*=6.6 Hz), 1.40 (s, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz 169.1 (*C*O), 138.6 (*C*ar.), 134.6 (*C*ar.), 132.0 (*C*Har.), 130.1 (*C*Har.), 130.0 (*C*Har.), 127.5 (*C*Har.), 60.1 (*C*), 42.3 (*C*H), 28.7 (3x*C*H_3), 22.1 (*C*H_3).

Infrared (ν, cm^{-1}) 2979, 2925, 1674, 1602, 1585, 1508, 1475, 1438, 1395, 1373, 1306, 1224, 1189, 1075, 1038, 891.

Mass (NH_3 ionisation) 319, 321 (MH^+).

VII-45.



$C_{19}H_{28}ClNO_2S_2$

402.02 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {1-[*tert*-butyl-(2-chloro-phenyl)-carbamoyl]-ethyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

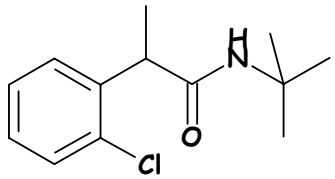
VII-45 was prepared according to Method VII-3. The first reaction was carried out using a solution of compound **VII-09** (384 mg, 2.1 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 mL), *N*,*N*-dimethylaniline (0.53 mL, 4.18 mmol, 2 eq) and 2-bromopropionyl bromide (0.32 mL, 3.05 mmol, 1.5 eq). The solution was refluxed until starting material was totally consumed. After work up, the crude residue was treated with sodium *O*-neopentyl xanthate[184] (1.66 g, 8.95 mmol, 4.3 eq) in dimethylformamide (4 mL) and the solution was refluxed until completion. After work up and purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 98:2), the first diastereomer of compound **VII-45** was obtained in **40%** yield as a yellow solid.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.50 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.32–7.20 (m, 3H, C*H*ar.), 4.14 (d, 1H, OCH_2, *J*=10.4 Hz), 3.93 (d, 1H, OCH_2, *J*=10.4 Hz), 3.93 (q, 1H, C*H*, *J*=6.6 Hz), 1.55 (d, 3H, CH_3, *J*=6.7 Hz), 1.41 (s, 9H, CH_3), 0.88 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	212.7 (*C*S), 169.6 (*C*O), 138.9 (*C*ar.), 134.6 (*C*ar.), 132.0 (*C*Har.), 130.4 (*C*Har.), 129.7 (*C*Har.), 127.5 (*C*Har.), 83.2 (O*C*H_2), 60.1 (*C*), 48.4 (*C*H), 31.8 (*C*), 28.8 (3x*C*H_3), 26.6 (3x*C*H_3), 19.2 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2966, 1658, 1475, 1367, 1250, 1230, 1190, 1063.
Mass (NH_3 ionisation)	403, 405 (MH^+).
HRMS (EI+)	Calculated 401.12500 / Measured 401.12471

By flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 9:1), the second diastereomer of compound **VII-45** was obtained in **34%** yield as white crystals (mp = 122–126°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.49 (m, 1H, C*H*ar.), 7.36–7.32 (m, 2H, C*H*ar.), 7.22 (m, 1H, C*H*ar.), 4.15 (d, 1H, OCH_2, *J*=10.5 Hz), 4.12 (d, 1H, OCH_2, *J*=10.5 Hz), 4.09 (q, 1H, C*H*, *J*=6.8 Hz), 1.43 (d, 3H, CH_3, *J*=6.8 Hz), 1.42 (s, 9H, CH_3), 0.87 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	213.9 (*C*S), 170.7 (*C*O), 139.3 (*C*ar.), 135.2 (*C*ar.), 131.1 (*C*Har.), 130.9 (*C*Har.), 130.0 (*C*Har.), 127.6 (*C*Har.), 83.0 (O*C*H_2), 60.2 (*C*), 49.4 (*C*H), 31.8 (*C*), 28.8 (3x*C*H_3), 26.6 (3x*C*H_3), 19.9 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2966, 1655, 1475, 1376, 1361, 1278, 1227, 1190, 1064.
Mass (NH_3 ionisation)	403, 405 (MH^+).

VII-46.



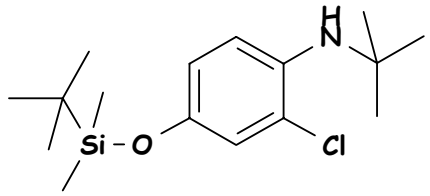
$C_{13}H_{18}ClNO$

239.75 g.mol^{-1}

***N-tert*-butyl-2-(2-chloro-phenyl)-propionamide VII-46** was prepared according to Method VII-4 using a solution of xanthate **VII-45** (325 mg, 0.81 mmol) in di-*n*-butylether (0.1 mol.L^{-1}). Lauroyl peroxide (179 mg, 0.44 mmol, 0.55 eq) was then added portionwise (21 mol% and 27 mol% 20 min later) to the refluxing solution under argon. The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 92:8) to give compound **VII-46** in **45%** yield as white crystals (mp = 96–100°C, recrystallized with heptane). (mixture of 2 rotamers)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.43 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.7 Hz, 7.6 Hz), 7.38 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=1.4 Hz, 7.7 Hz), 7.27 (dt, 1H, C*H*ar., *J*=1.4 Hz, 7.6 Hz), 7.20 (dt, 1H, C*H*ar., *J*=1.7 Hz, 7.7 Hz), 5.28 (brs, 1H, N*H*), 3.94 (q, 1H, C*H*, *J*=7.0 Hz), 1.46 (d, 3H, CH_3, *J*=7.0 Hz), 1.28 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	172.5 (173.6) (*C*O), 139.4 (140.5) (*C*ar.), 133.5 (135.1) (*C*ar.), 129.7 (131.7) (*C*Har.), 128.5 (130.5) (*C*Har.), 128.304 (129.4) (*C*Har.), 127.6 (127.6) (*C*Har.), 51.3 (*C*), 43.8 (*C*H), 28.7 (3x*C*H_3), 17.5 (*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3426, 3061, 2982, 2934, 1676, 1510, 1474, 1453, 1365, 1224, 1035.
Mass (NH_3 ionisation)	240, 242 (MH^+).

VII-49.



$C_{16}H_{28}ClNOSi$

313.95 g.mol^{-1}

***tert*-butyl-[4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-chloro-phenyl]-amine VII-49 :** To a stirred solution of 4-amino-3-chlorophenol hydrochloride (1 g, 5.55 mmol) in dichloromethane (10 mL) at r.t. under argon, were successively added imidazole (1.51 g, 22.2 mmol, 4 eq) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.26 g, 8.36 mmol, 1.5 eq). The reaction being regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC, the starting material was totally consumed after 2 hours. The resulting mixture was diluted with water, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was used without further purification in the next reaction.[187]

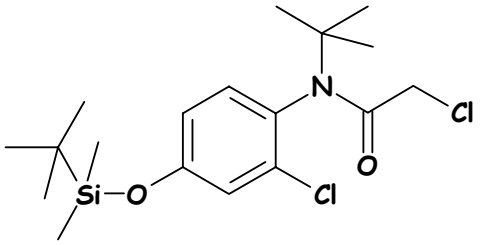
To a stirred solution of the resulting residue in cyclohexane (10 mL) at r.t. under argon, were successively added *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (2.5 mL, 13.9 mmol, 2.5 eq) and 3 drops of $BF_3.OEt_2$. The

[187] A small amount was purified for characterization by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 9:1) to give 4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-chloro-phenylamine as a yellow oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.80 (d, 1H, C*H*ar., *J*=2.5 Hz), 6.66 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.6 Hz), 6.60 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=2.6 Hz, 8.6 Hz), 3.76 (brs, 2H, NH_2), 0.98 (s, 9H, CH_3), 0.17 (s, 6H, CH_3) ppm ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 148.1 (*C*ar.), 137.2 (*C*ar.), 120.9 (*C*Har.), 119.7 (*C*Har.), 119.6 (*C*ar.), 116.6 (*C*Har.), 25.8 (3x*C*H_3), 18.2 (*C*), -4.4 (2x*C*H_3) ppm. IR (neat) 3464, 3376, 2956, 2929, 2885, 2858, 1601, 1498, 1472, 1302, 1263, 1214, 944, 839, 801, 780, 685 cm^{-1}. MS (CI+NH_3) m/z 258, 260 (MH^+).

formation of a white precipitate was observed. The reaction was monitored by TLC and after 3 hours, *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (0.5 mL, 2.79 mmol, 0.5 eq) and 3 drops of $BF_3.OEt_2$ were added. The reaction was stirred overnight and *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (1.1 mL, 6.14 mmol, 1.1 eq) and 3 drops of $BF_3.OEt_2$ were added again. When starting material was totally consumed, the cyclohexane was evaporated in vacuo and the resulting crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether with 1% NEt_3, 10:0 to 98:2) to give compound **VII-49** in **86%** yield (over 2 steps) as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	6.92 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.8 Hz), 6.84 (d, 1H, C*H*ar., *J*=2.8 Hz), 6.64 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=2.8 Hz, 8.8 Hz), 3.83 (brs, 1H, N*H*), 1.32 (s, 9H, CH_3), 0.98 (s, 9H, CH_3), 0.18 (s, 6H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	148.3 (*C*ar.), 137.5 (*C*ar.), 123.7 (*C*ar.), 121.0 (*C*Har.), 119.4 (*C*Har.), 118.9 (*C*Har.), 52.5 (*C*), 30.2 (3xCH_3), 25.8 (3xCH_3), 18.2 (*C*), -4.4 (2xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3417, 2959, 2895, 2858, 1604, 1507, 1472, 1391, 1364, 1283, 1255, 1226, 1040, 948, 838, 781, 685.
Mass (NH_3 ionisation)	314, 316 (MH^+).

VII-50.



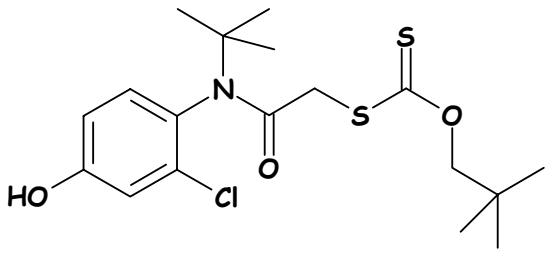
$C_{18}H_{29}Cl_2NO_2Si$

390.43 g.mol^{-1}

***N*-*tert*-butyl-*N*-[4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-chloro-phenyl]-2-chloro-acetamide VII-50 :** To a stirred solution of compound **VII-49** (1.52 g, 4.86 mmol) in dichloromethane (40 mL) at r.t. under argon, were successively added *N*,*N*-dimethylaniline (0.98 mL, 7.73 mmol, 1.6 eq) and chloroacetyl chloride (0.5 mL, 6.28 mmol, 1.3 eq). The solution was stirred at r.t. until starting material was totally consumed. The crude mixture was poured into saturated aqueous Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The resulting crude residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether with 1% NEt_3, 10:0 to 99:1) to give compound **VII-50** in **79%** yield as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.07 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.6 Hz), 6.95 (d, 1H, C*H*ar., *J*=2.7 Hz), 6.76 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=2.7 Hz, *J*=8.6 Hz), 3.69 (d, 1H, CH_2, *J*=14.1 Hz), 3.63 (d, 1H, CH_2, *J*=14.1 Hz), 1.39 (s, 9H, CH_3), 0.97 (s, 9H, CH_3), 0.23 (s, 6H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	165.6 (*C*O), 156.6 (*C*ar.), 134.9 (*C*ar.), 131.9 (*C*Har.), 131.6 (*C*ar.), 121.8 (*C*Har.), 119.4 (*C*Har.), 60.3 (*C*), 44.8 (CH_2), 28.5 (3xCH_3), 25.5 (3xCH_3), 18.2 (*C*), -4.4 (2xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	2957, 2951, 2858, 1682, 1598, 1523, 1494, 1394, 1362, 1283, 1256, 1211, 1193, 946, 833, 783, 685.
Mass (NH_3 ionisation)	389, 391, 393 (MH^+).

VII-51.



$C_{18}H_{26}ClNO_3S_2$

403.99 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[tert-butyl-(2-chloro-4-hydroxy-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester VII-51 : To a solution of compound **VII-50** (1.47 g, 3.75 mmol) in dimethylformamide (8 mL) under argon was added sodium *O*-neopentyl xanthate[184] (839 mg, 4.51 mmol, 1.2 eq) and the reaction mixture was heated at 50 °C for 3 hours. After consumption of all starting material, the resulting mixture was diluted with water, extracted with ether, washed several times with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 7:3) to give compound **VII-51** in **86%** yield as white crystals (mp = 188–191°C, recrystallized with heptane/ethyl acetate).

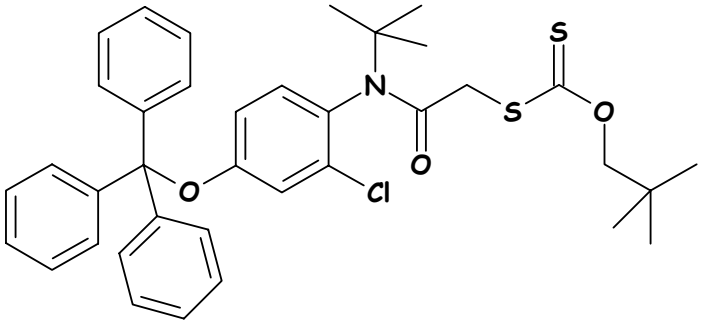
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.11 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.6 Hz), 6.96 (d, 1H, C*H*ar., *J*=2.7 Hz), 6.78 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=2.7 Hz, 8.6 Hz), 4.13 (s, 2H, OCH_2), 3.72 (d, 1H, CH_2, *J*=16.2 Hz), 3.59 (d, 1H, CH_2, *J*=16.2 Hz), 1.38 (s, 9H, CH_3), 0.91 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.1 (*C*S), 166.8 (*C*O), 158.0 (*C*ar.), 134.7 (*C*ar.), 131.9 (*C*Har.), 130.7 (*C*ar.), 117.2 (*C*Har.), 115.1 (*C*Har.), 83.5 (O*C*H_2), 60.3 (*C*), 41.9 (*C*H_2), 31.8 (*C*), 28.6 (3x*C*H_3), 26.5 (3x*C*H_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3567, 3304, 2965, 1658, 1606, 1495, 1394, 1366, 1273, 1250, 1232, 1189, 1070, 952.

Elemental Analysis

Element:	Carbon	Hydrogen
Calculated (%)	53.52	6.49
Found (%)	53.85	6.32

Mass (NH_3 ionisation) 405 (MH^+).

VII-48.



$C_{37}H_{40}ClNO_3S_2$

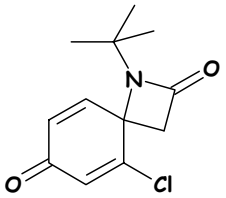
646.32 g.mol^{-1}

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(2-chloro-4-trityloxy-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester VII-48 : To a stirred solution of compound **VII-51** (1.31 g, 3.26 mmol) in dichloromethane (70 mL) at r.t. under argon, were successively added NEt_3 (1.14 mL, 8.18 mmol, 2.5 eq), DMAP (74 mg, 0.60 mmol, 0.2 eq) and trityl chloride (1.13 g, 4.07 mmol, 1.2 eq). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. The starting material was totally consumed after 3 hours.

The resulting mixture was poured into saturated aqueous $NaHCO_3$, extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 9:1) followed by fractional crystallization to give compound **VII-48** in **78%** yield as white crystals. (mp = 122–125°C, recrystallized with heptane).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.46 (m, 6H, C*H*ar.), 7.28 (m, 9H, C*H*ar.), 6.91 (d, 1H, C*H*ar., *J*=8.7 Hz), 6.87 (d, 1H, C*H*ar., *J*=2.7 Hz), 6.64 (dd, 1H, C*H*ar., *J*=2.7 Hz, 8.7 Hz), 4.22 (d, 1H, OCH_2, *J*=10.5 Hz), 4.19 (d, 1H, OCH_2, *J*=10.5 Hz), 3.51 (d, 1H, CH_2, *J*=16.3 Hz), 3.43 (d, 1H, CH_2, *J*=16.3 Hz), 1.30 (s, 9H, CH_3), 0.99 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	214.3 (*C*S), 165.9 (*C*O), 157.1 (*C*ar.), 146.9 (*C*ar.), 143.4 (*C*ar.), 133.9 (*C*ar.), 133.0 (*C*ar.), 130.7 (*C*Har.), 128.9 (*C*Har.), 128.0 (*C*Har.), 127.9 (*C*Har.), 127.9 (*C*Har.), 127.6 (*C*Har.), 127.3 (*C*Har.), 123.8 (*C*Har.), 121.4 (*C*Har.), 92.5 (*C*), 83.5 (OCH_2), 60.1 (*C*), 42.0 (CH_2), 31.8 (*C*), 28.6 (3xCH_3), 26.6 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3059, 2961, 1667, 1596, 1488, 1448, 1394, 1366, 1273, 1230, 1198, 1070, 1030, 964, 910, 733, 702.
Mass (NH_3 ionisation)	648, 650 (MH^+).

VII-52.



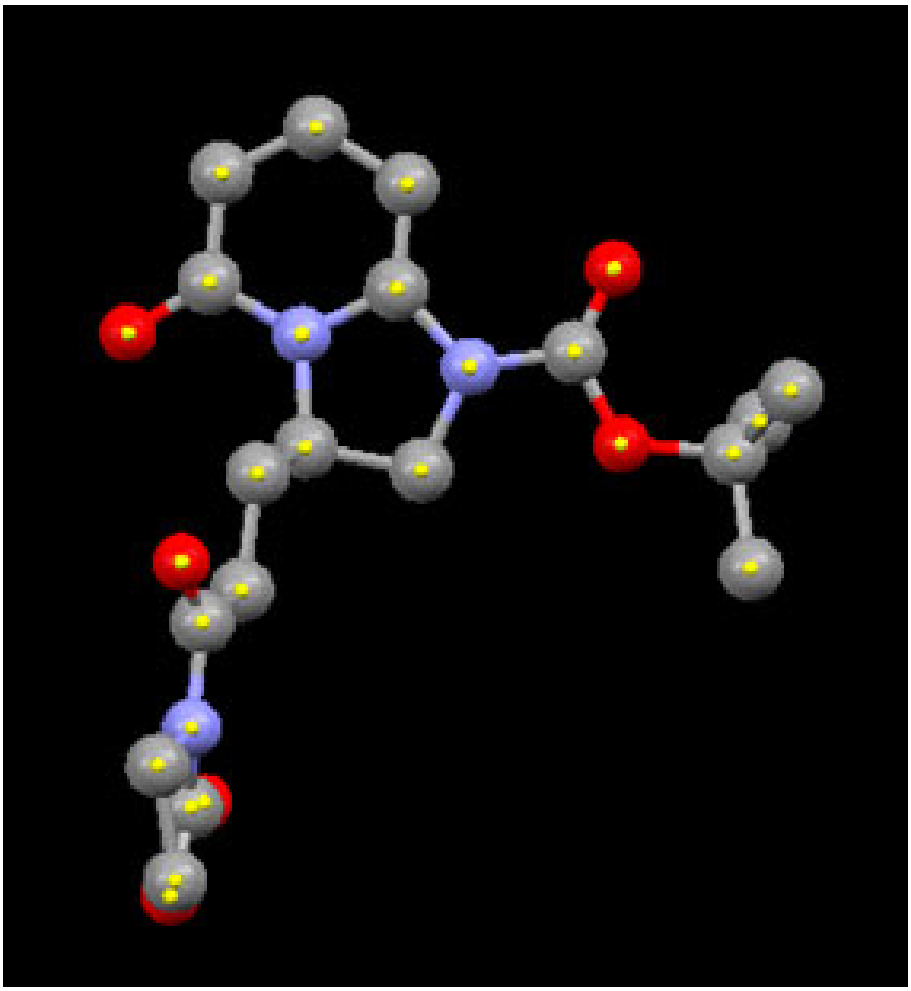
$C_{12}H_{14}ClNO_2$

239.70 g.mol^{-1}

1-*tert*-butyl-5-chloro-1-aza-spiro[3.5]nona-5,8-diene-2,7-dione VII-52 was prepared according to Method VII-4 using a solution of xanthate **VII-48** (485 mg, 0.75 mmol) 1,2-dichloroethane (7.5 mL). Lauroyl peroxide (389 mg, 0.98 mmol, 1.3 eq) was then added portionwise to the refluxing solution (60 mol% per 90 min then 10 mol%). The crude mixture was then cooled to r.t., concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–diethyl ether, 10:0 to 2:8) to give compound **VII-52** in **41%** yield as a yellow oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz	7.09 (d, 1H, C*H*, *J*=10.0 Hz), 6.59 (d, 1H, C*H*, *J*=1.8 Hz), 6.40 (dd, 1H, C*H*, *J*=1.8 Hz, 10.0 Hz), 3.24 (d, 1H, CH_2, *J*=14.6 Hz), 2.92 (d, 1H, CH_2, *J*=14.6 Hz), 1.34 (s, 9H, CH_3).
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz	183.3 (*C*O), 163.9 (N*C*O), 155.9 (*C*), 148.8 (*C*H), 130.8 (*C*H), 129.8 (*C*H), 58.5 (*C*), 57.0 (*C*), 47.4 (CH_2), 27.8 (3xCH_3).
Infrared (ν, cm^{-1})	3346, 2976, 2931, 1766, 1664, 1599, 1503, 1369, 1327, 1286, 1259, 1226, 1040, 983, 893, 809.
Mass (NH_3 ionisation)	240, 242 (MH^+).
HRMS (EI+)	Calculated 239.07131 — Measured 239.07106

.Annexe



Crystal data for compound III-33

Molecular formula	$C_{18}H_{23}N_3O_6$
Molecular weight	377.39
Crystal habit	colorless plate
Crystal dimensions(mm)	0.22x0.20x0.10
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$
a(Å)	17.4910(10)
b(Å)	8.9170(10)
c(Å)	12.0560(10)
α(°)	90.00
β(°)	94.8510(10)
γ(°)	90.00
V(Å^3)	1873.6(3)
Z	4
d(g-cm^{-3})	1.338
F(000)	800
μ(cm^{-1})	0.101
Absorption corrections	multi-scan ; 0.9780 min, 0.9899 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ(Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	30.03
HKL ranges	-24 24 ; -11 12 ; -16 16
Reflections measured	8739
Unique data	5450
Rint	0.0143
Reflections used	4058
Criterion	I > 2σI)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	Mixed
Parameters refined	289
Reflections / parameter	14
wR2	0.1166
R1	0.0391
Weights a, b	0.0600 ; 0.1755
GoF	1.048
difference peak / hole (e Å^{-3})	0.334(0.038) / -0.281(0.038)