HAL
open science

# Nouvelles applications de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse d'hétérocycles azotés

Yann Laot

## To cite this version:

Yann Laot. Nouvelles applications de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse d'hétérocycles azotés. Chimie organique. Ecole Polytechnique X, 2011. Français. NNT : . pastel-00567807

**HAL Id: pastel-00567807**

**https://pastel.hal.science/pastel-00567807**

Submitted on 21 Feb 2011

**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.

# THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de
DOCTEUR de l'ÉCOLE POLYTECHNIQUE
Spécialité : Chimie Organique

Par
Yann LAOT

# Nouvelles applications de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse d'hétérocycles azotés

Soutenue le jeudi 20 Janvier 2011, devant le jury composé de :

| | |
|---|---|
| **Laurent Elkaim** | Président |
| **Valérie Alezra** | Rapporteur |
| **Eric Bacqué** | Rapporteur |
| **Samir Z. Zard** | Examinateur |

*À Christelle,*

*À mes parents,*

*Au Professeur Samir Z. Zard*

# Remerciements

« *Qui ne sait pas vers quel port il doit tendre n'a pas de vent qui lui soit bon.* »
Séneque, Lettre à Lucilius (LXXI)

Je souhaiterais remercier en tout premier lieu les membres du jury, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail : Laurent El Kaim, Professeur à l'ENSTA, pour avoir accepté d'être président de mon jury ; Eric Bacqué, Chef de service chez Sanofi-Aventis et Valérie Alezra, Maître de Conférences à l'Université Paris Sud pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce mémoire. Je vous suis très reconnaissant du temps que vous avez consacré à la lecture et à l'évaluation de ce travail. J'ai une pensée toute particulière pour Eric, qui a été pendant un et demi mon directeur de recherche lors de mon passage en Oncologie médicinale chez Sanofi-aventis. Eric, ton incroyable connaissance de la chimie m'a toujours beaucoup impressionné et je garde un excellent souvenir de nos discussions à la paillasse.

Je souhaiterais ensuite vivement remercier mon directeur de thèse, le Professeur Samir Z. Zard. Sam, ton enthousiasme sans faille et ton soutien permanent ont énormément compté pour moi tout au long de ces huit années, du jour de notre rencontre aux portes ouvertes de l'Ecole jusqu'à la soutenance de ma thèse. Tu as toujours su me montrer « le coté à moitie plein du verre » et me pousser à aller de l'avant, malgré mon éternelle insatisfaction quand aux résultats et aux rendements de mes réactions. Et cela a été encore plus vrai en ce qui concerne la si longue rédaction de ce manuscrit.

Comment ne pas remercier le docteur Béatrice Sire, le pilier et l'ame du laboratoire. Béa, ton inaltérable bonne humeur et ta connaissance encyclopédique de la chimie des xanthates (comprendre, la longue liste de réactions impossibles et déjà testées par les thésards précédents) ont été une aide précieuse.

Merci à Fabien Gagosz, toujours avide de partager avec amaibilité sa grande connaissance de la RMN du fluor. Merci à toi pour ton humour décapant et rafraichissant.

Un petit mot enfin pour Brigitte, la véritable Eminence Grise du laboratoire, celle par qui tout passe, en particulier les commandes de produits chimiques. Celle aussi qui sait tout sur la vie du labo, qui est toujours là pour vous guider dans les méandres des démarches administratives de l'Ecole et pour vous aider quoiqu'il arrive. Merci à toi pour ton aide au cours de ces années.

Je souhaiterais aussi remercier tous les autres thésards du laboratoire, ces compagnons d'aventure durant ces quelques années. Les membres du labo 3 évidemment : Diego (j'espère sincèrement que nous aurons l'occasion de nous revoir, en Colombie peut être), Nicolas (Amen), Nahid ( إن شاء الله), Alice, Bernhard et Dan.

Et enfin tous les autres membres du labo que j'ai eu plaisir à cotoyer : Laurent (merci beaucoup à toi pour tes encouragements et pour ton aide pour sortir ces publications ; je te souhaite une grande carrière de chimiste, tu as tout pour), Aurélien, Julie, Matthieu, Guillaume, Rama, Mehdi, Marie-Gabrielle, Rémi, le « grand » Yann, Frédéric et bien sur Jean-Pierre.

Une dédicace toute particulère pour Thomas, dont l'ombre m'a longtemps hanté (comprendra qui pourra).

Je souhaiterais enfin remercier toutes les personnes qui m'ont soutenu (et supporté) au long de cette aventure.

Maurice, mon Maître Yoda, qui a su m'enseigner avec une patience infinie et un incroyable humour l'art des « manip's Rock'n Roll ». Bien au-delà du maître de stage, j'ai pu découvrir en toi un ami fidèle.

Floriane, pour ton amitié.

Valérie, pour ton amitié, tes nombreuses et efficaces relectures de ce manuscrit (et si il reste encore des fautes et/ou des coquilles, ce n'est que par ma propre faute).

Et bien sur Christelle, pour ton amour, ton soutien sans faille et surtout pour ton goût musical, avec la découverte de la chanson « Finis ta thèse ».

.

# Sommaire

***Abréviations*** ***17***

**Abréviations** **19**

***Avant-propos*** ***21***

**Avant-propos** **23**

***Partie I Principes de la chimie radicalaire par propagation de chaîne & de la chimie radicalaire des xanthates*** ***27***

**Introduction** **29**

**Chapitre I La chimie radicalaire par propagation de chaîne** **31**

1. Principes 31
   a. L'amorçage 31
   b. La propagation 31
   c. La terminaison 33
2. Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne 33
   a. À partir des hydrures d'étain 33
   b. À partir des esters thiohydroxamiques 35
   c. À partir de transfert d'atomes ou de groupe d'atomes 37
   d. Conclusion 38

**Chapitre II La chimie radicalaire des xanthates** **41**

1. Les xanthates 41
   a. La fonction xanthate 41
   b. La synthèse de précurseurs xanthates 41
2. Quelques applications des xanthates en chimie ionique et radicalaire 44
   a. La réaction de Chugaev 44
   b. Réarrangement sigmatropique de xanthates *S*-propargyliques 45
   c. La réaction de Barton-McCombie 46
3. La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe 49
   a. Principe : Fragmentation initiale 49
   b. Principe : Évolution du radical 50
   c. Avantages de la chimie radicalaire des xanthates 52
   d. Potentiel synthétique 53
   e. Ouverture 66

***Partie II Synthèse d'oxindoles par chimie radicalaires des xanthates*** ***69***

**Chapitre III Méthodes de synthèse d'oxindoles** **71**

1. Le noyau oxindole 71
    a. Présentation & applications 71
    b. Voies de synthèse 72
2. Synthèse à partir d'un noyau hétéro-aromatique préformé 73
    a. À partir d'une isatine 73
    b. À partir d'une indol-3-one 73
    c. À partir d'un indole 74
3. Synthèse par formation de la liaison a 75
    a. À partir de dérivés d'acide *o*-aminophényle acétique 75
    b. À partir de 2-éthynylanilines 76
4. Synthèse par formation simultanée des liaisons a et c 76
    a. Réaction de Hinsberg 76
    b. Réaction de Brunner 77
    c. Réaction de Gassman 78
5. Synthèse par formation de la liaison b 79
    a. Réaction de Goldberg intramoléculaire 79
    b. Extension de la réaction de couplage de Buchwald-Hartwig 79
6. Synthèse par formation de la liaison c 80
    a. Réaction de Stollé (Friedel-Crafts) 80
    b. Réaction de Heck intra-moléculaire 81
    c. Réaction de Pummerer 84
    d. Par cyclisation radicalaire 85
7. Synthèse par formation de la liaison d 86
    a. À partir d'isocyanates 86
    b. À partir de cyanoformamides 88
8. Conclusion 89

**Chapitre IV Synthèse d'oxindoles par chimie radicalaire des xanthates** **91**

1. Schéma de synthèse d'oxindoles par voie radicalaire 91
    a. Résultats précédemment développés au laboratoire pour les azaoxindoles 91
    b. Proposition de synthèse 92
2. Protection sous forme de méthylphtalimide 94
    a. Premiers essais à partir des travaux de Winstead et Heine 94
    b. Protocole amélioré 96
3. Préparation du précurseur radicalaire 100
    a. Acétylation 100
    b. Substitution par le sel de xanthate 100
4. Cyclisation radicalaire 103
    a. Étude des conditions sur le dérivé 4-bromo IV-41 103
    b. Résultats 104

5. Déprotection 109
a. Étude des conditions de déprotection 109
b. Résultats 112
6. Conclusions & perspectives 113

***Partie III Principales méthodes de synthèse de polycycles hétéro-aromatiques azotés 117***

**Introduction 119**

**Chapitre V Revue de la littérature 121**

1. Méthodes de synthèse d'azaindolines 121
a. Interconversion avec un cycle hétéro-aromatique préformé 121
b. Formation du cycle dihydropyrrolidine 122
c. Formation du cycle pyridine 126
2. Méthodes de synthèse de dihydropyrrolopyrimidines 127
a. Interconversion avec un cycle hétéro-aromatique préformé 127
b. Formation du cycle dihydropyrrolidine 128
c. Formation du cycle pyrimidine 130
3. Méthodes de synthèse de dihydropyrrolopyrimidinones 131
a. Interconversion avec un cycle hétéro-aromatique préformé 131
b. Formation du cycle dihydropyrrolone 132
c. Formation du cycle pyrimidine 132
4. Méthodes de synthèse de dihydroimidazopyrimidinones 133
a. Formation du cycle dihydroimidazole 133
5. Méthodes de synthèse de dihydroimidazopyridones 135
a. Formation du cycle dihydroimidazole 135
b. Formation du cycle pyridone 135

**Chapitre VI Résultats précédemment développés au laboratoire 139**

1. Premier exemple de cyclisation radicalaire hétéro-aromatique 139
2. Synthèse d'azaoxindoles 140
3. Synthèse d'azaindolines 141
4. Synthèse de dihydroimidazopyridones 142
a. Mécanisme 142
b. Facteurs favorisant l'obtention de la pyridone 143
5. Conclusion & Ouverture 144

***Partie IV Nouvelles cyclisations radicalaires de xanthates sur des noyaux hétéro-aromatiques mono-azotés 149***

**Chapitre VII Au départ de la pentachloropyridine 151**

1. Synthèse d'azaindolines polychlorées 151
a. Préparation des précurseurs oléfines 151
b. Additions radicalaires à partir de la position 2 152
c. Cyclisations radicalaires à partir de la position 2 153
d. Cyclisation radicalaire à partir de la position 2 avec le xanthate de carbazole 157
e. Additions radicalaires à partir de la position 4 158
f. Cyclisations radicalaires à partir de la position 4 159
g. Cyclisations radicalaires à partir de la position 4 avec le xanthate de carbazole 159
g. Cyclisations radicalaires à partir de la position 4 sans groupe protecteur 160
2. Synthèse d'azaoxindoles polychlorés 161
a. À partir de *tert*-butylamine 161
b. À partir de méthylamine 163

**Chapitre VIII Au départ de la pentafluoropyridine 167**

1. Synthèse de pyrrolopyridines en position 2 168
a. À partir de diméthylamine en position 4 168
b. À partir de méthylamine en position 4 171
c. À partir d'hydrogène en position 4 173
d. Conclusion 175
2. Synthèse d'azaindolines en position 4 175
a. Préparation des précurseurs oléfines 175
b. Addition radicalaire au départ du dérivé Boc 176
c. Cyclisation radicalaire au départ du dérivé Boc 177
d. Ouverture : extension des résultats par le docteur Petit 179

**Partie IV Conclusion & Ouverture 182**

Concernant les pentachloropyridines 182
Concernant les pentafluoropyridines 183
Ouverture aux isoquinoléines 184

***Partie V Nouvelles cyclisations radicalaires de xanthates sur des noyaux hétéro-aromatiques bis-azotés 189***

**Introduction 191**

**Chapitre IX Au départ de la 3,6-dichloropyridazine 193**

1. Synthèse de dihydropyrrolopyridazines 193
a. Préparation du précurseur xanthate 193
b. Essais de réactions radicalaires de cyclisation et d'addition 194

**Chapitre X Au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine 197**

1. Synthèse de dihydroimidazopyrimidinones & dihydropyrrolopyrimidines 198
a. Préparation des précurseurs oléfines 198

b. Addition/cyclisation à partir de la position 2 200
c. Cyclisation à partir de la position 2 202
d. Extension des résultats à partir de la position 2 par le docteur Petit 204
c. Addition/cyclisation à partir de la position 4 205
2. Synthèse d'imidazopyrimidinediones et de dihydropyrrolopyrimidinones 207
a. À partir de *tert*-butylamine 207
b. À partir d'ammoniaque 208
c. À partir de méthylamine 210

**Partie V Conclusion & Ouverture 213**

Concernant les pyridazines 213
Concernant les pyrimidines 214
Ouverture sur les pyrimidines 216
Ouverture sur les pyrazines et les triazines 217

***Conclusion générale 219***

**Conclusion générale 221**

***Références bibliographiques 225***

**Références bibliographiques 227**

***Partie expérimentale 237***

**General experimental methods 239**

**Summary of described molecules 241**

Xanthate compounds 241
Chapter IV Oxindole synthesis by radical chemistry 241
Chapter VII Synthesis starting from pentachloropyridine 244
Chapter VIII Synthesis starting from pentafluoropyridine 246
Chapter IX Synthesis starting from dichloropyridazine 247
Chapter X Synthesis starting from trichloropyrimidine 248

**Xanthate compounds 251**

**Chapter IV Oxindole synthesis by radical chemistry 254**

**Chapitre VII Synthesis starting from pentachloropyrdine 324**

**Chapter VIII Synthesis starting from pentafluoropyridine 363**

**Chapter IX Synthesis starting from dichloropyridazine 403**

**Chapter X Synthesis starting from trichloropyrimidine 406**

**NOTES 439**

# Abréviations

# Abréviations

| | |
|---|---|
| Ac | acétyle |
| AIBN | α, α'-azo-*bis*-isobutyronitrile |
| ACCN | 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) |
| Ar | aryle |
| Aq | aqueux |
| Bn | benzyle |
| Boc | *tert*-butoxycarbonyle |
| *t*-Bu | *tert*-butyle |
| Bu | butyle |
| CAN | cerium(IV) ammonium nitrate |
| ClPh | chlorobenzène |
| Cy | cyclohexane |
| DBP | peroxyde de dibenzoyle |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène |
| DCE | 1,2-dichloroéthane |
| DCM | dichlorométhane |
| DCP | peroxyde de cumyle |
| DDQ | 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone |
| DEPO | oxide de diéthylphosphine |
| DIPEA | *N*,*N*-diisopropyléthylamine, ou base de Hünig |
| DLP | peroxyde de dilauroyle |
| DMF | *N*,*N*-diméthylformamide |
| DMAP | 4-*N*,*N*-diméthylaminopyridine |
| DMPU | 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone |
| DTBP | peroxyde de di-*tert*-butyle |
| Et | éthyle |
| LDA | diisopropylamidure de lithium |
| *m*-CPBA | acide *méta*-chloroperbenzoïque |
| Me | méthyle |
| Ms | mésyle |
| NBS | *N*-bromosuccinimide |
| *neo*Pn | *neo*-pentyle |
| Ph | phényle |
| PPA | acide polyphosphorique |
| PPTS | *p*-toluènesulfonate de pyridinium |
| SES | 2-triméthylsilyléthanesulfonyle |
| $T_a$ | température ambiante |
| TASF | tris(diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate |

| | |
|---|---|
| TEA | triéthylamine |
| TFA | acide trifluoroacétique |
| THF | tétrahydrofurane |

# Avant-propos

# Avant-propos

Née à la fin du XIX$^{è}$ sicèle, la chimie radicalaire a su gagner ses lettres de noblesses, à la fois dans les applications industrielles de large échelle (comme la synthèse de polymères, par exemple le polyméthacrylate de méthyle[a], ou la synthèse de solvants comme l'acétone et le phénol[b]), mais aussi dans le domaine de la chimie fine (par exemple en chimie médicinale pour la synthèse de composés pharmaceutiques). Les réactions radicalaires développées au cours des quarante dernières années ont permis de compléter utilement l'arsenal du chimiste, au coté des réactions ioniques et organométalliques.

Au cours des dernières années, une grande partie des efforts de recherches menés au laboratoire a concerné le développement de la chimie radicalaire des xanthates. En effet ces composés permettent de développer des réactions radicalaires riches, dans des conditions très douces et sans utiliser de métaux lourds. Ils permettent de générer des radicaux carbonés comme des radicaux azotés. Ils sont particulièrement efficaces pour les additions intramoléculaires sur une large variété d'oléfines, même non activées, et pour les cyclisations intramoléculaires en série non-aromatique, aromatique et même hétéro-aromatique.

Ce manuscrit présente les travaux de thèse effectués à l'École Polytechnique de Septembre 2006 à Juillet 2009 sous la direction du Pr. Samir Z. Zard dans le laboratoire de recherche DCSO. Il traite de nouvelles applications de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse d'hétérocycles azotés.

Il est composé de quatre grandes parties :

Dans la première partie, nous présenterons succinctement les grands principes de la chimie radicalaire par propagation de chaîne (chapitre I), puis la chimie radicalaire des xanthates (chapitre II).

Dans la seconde partie, nous nous intéresserons aux oxindoles, avec d'abord un résumé des principales méthodes de synthèse d'oxindoles (chapitre III), puis une présentation de nos travaux pour développer une nouvelle approche par voie radicalaire (chapitre IV).

[a] Plus connu sous le nom de Plexiglas®
[b] Acétone et phénol sont obtenus conjointement lors de l'autoxydation du cumène en hydroperoxide de cumène. 90% de la production mondiale d'acétone et de phénol est réalisée *via* ce procédé.

Dans la troisième partie, nous présenterons les principales méthodes de synthèse de polycycles hétéro-aromatiques azotés, d'abord par une revue de la littérature (chapitre V), suivie d'un focus sur les résultats précédemment obtenus au laboratoire par le docteur El Qacemi à partir de la 2,6-dichloropyridine (chapitre VI) et desquels découlent ces travaux de thèse.

Dans la quatrième partie, nous nous intéresserons à de nouvelles cyclisations radicalaires de xanthates sur des noyaux hétéro-aromatiques mono-azotés. Nous présenterons d'abord les résultats de nos travaux au départ de la pentachloropyridine (chapitre VII), puis au départ de la pentafluoropyridine (chapitre VIII). Les travaux du chapitre VII ont été réalisés avec le concours d'une stagiaire de master première année de la faculté d'Orsay, Nathalie Bultinck, d'Avril à Juin 2007.

Enfin dans la cinquième partie, nous nous intéresserons à de nouvelles cyclisations radicalaires de xanthates sur des noyaux hétéro-aromatiques bis-azotés. Nous présenterons d'abord les résultats de nos travaux au départ de la 3,6-dichloropyridazine (chapitre IX), puis au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine (chapitre X).

Afin de faciliter la lecture, les molécules citées dans cette thèse sont numérotées comme suit :

- Les composés préparés au cours de ces travaux sont numérotés en chiffres arabes en gras selon leur ordre d'apparition et sont précédés du numéro de chapitre en chiffres romains où ils sont cités pour la première fois et d'un tiret (par exemple **IV-01** pour la première molécule du chapitre **IV**). Cette numérotation est réinitialisée en début de chaque chapitre.

- Les substrats décrits dans la littérature ou préparés par une tierce personne sont numérotés en chiffres arabes en gras selon leur ordre d'apparition et sont précédés des initiales correspondantes (par exemple **BS01** pour la première molécule synthétisée par le docteur Béatrice Sire). Cette numérotation est continue tout au long du manuscrit.

- Les intermédiaires réactionnels sont numérotés en chiffres arabes en gras selon leur ordre d'apparition (par exemple **3** pour le troisième intermédiaire). Cette numérotation est réinitialisée en début de chaque chapitre.

Ce travail a fait l'objet de 2 publications :

***Synthesis of Fluoroazaindolines by an Uncommon Radical ipso Substitution of a Carbon-Fluorine Bond***

Yann Laot, Laurent Petit, and Samir Z. Zard

*Org. Lett.* **2010**, *15*, 3426-3429

***Unusual radical addition on a heteroaromatic nitrogen. A convenient access to new pyrimidine derivatives***

Yann Laot, Laurent Petit and Samir Z. Zard

*Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5784-5786

# Partie I

# Principes de la chimie radicalaire par propagation de chaîne & de la chimie radicalaire des xanthates

# Introduction

Les radicaux ont été décrits pour la première fois au début du XXème siècle par Moses Gomberg[1]. Après avoir synthétisé avec succès le tétraphénylméthane durant un post-doctorat au sein de l'équipe de Victor Meyer[2], il essaya de réaliser par la même approche (i.e. par couplage de Wurtz) la synthèse de l'héxaphényléthane **2**, à partir de chlorotriphénylméthane **1** et de poudre de zinc *(cf.* schéma I-1).

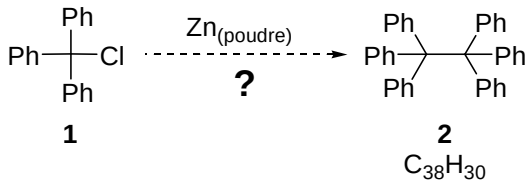



***Schéma I-1*** *: Essai de synthèse de l'héxaphényléthane par Gomberg*

Cependant, malgré ses essais répétés, le composé incolore obtenu était de formule moléculaire $C_{38}H_{30}O_2$ et non comme attendu $C_{38}H_{30}$ : visiblement une molécule de dioxygène s'était insérée dans le produit. Il répéta une fois de plus l'expérience, mais sous atmosphère de dioxyde de carbone (l'azote et l'argon n'étaient pas disponibles à cette époque) et obtint cette fois-ci un autre composé incolore cristallin, avec la formule moléculaire attendue $C_{38}H_{30}$. Il remarqua cependant que ce composé donnait des solutions jaunes, qui se décoloraient rapidement au contact de l'air ambiant et qui conduisaient finalement au composé précédemment isolé de formule $C_{38}H_{30}O_2$. La conclusion de Gomberg était que ce composé de formule $C_{38}H_{30}$ obtenu sous atmosphère inerte était bien l'héxaphényléthane **2** et que seul un radical libre triphénylméthyle pouvait être à l'origine de cette réaction.

Après 70 ans et l'arrivée de la RMN, il fut finalement prouvé[3-5] que ce composé n'était pas l'héxaphényléthane **2**, mais le cyclohexadiène **4** *(cf.* schéma I-2). Cependant la conclusion de Gomberg était en partie juste, puisque la réaction passe bien par la formation d'un radical libre triphénylméthyle **3**, avec lequel **4** est d'ailleurs en équilibre, ce qui lui permet, une fois en solution, de réagir avec le dioxygène de l'air ambiant pour donner le peroxyde **5** de formule $C_{38}H_{30}O_2$.

Ce travail pionner de Gomberg est resté dans les annales, aussi bien en tant qu'acte fondateur de la chimie radicalaire, qu'à cause de sa remarque finale : « *This work will be continued and I wish to reserve the field for myself* »[1]. Malgré l'évidente importance de cette découverte, il a fallu beaucoup de temps à la chimie radicalaire pour prendre son essor, car les réactions étaient réputées imprévisibles et incontrôlables.

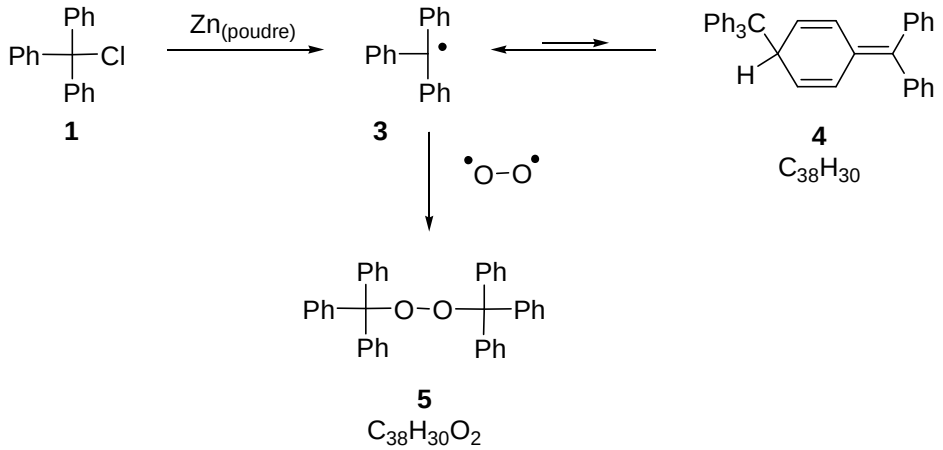



***Schéma I-2*** *: Produits de réaction du chlorotriphénylméthane sur de la poudre de zinc*[3-5]

Ainsi il fallut attendre les années 1930 avant que Kharasch ne propose un mécanisme radicalaire pour expliquer la régiosélectivité anti-Markovnikov de l'addition d'acide bromhydrique sur les alcènes[6-8]. Cette réaction prit une grande importance durant la seconde guerre mondiale en permettant à l'industrie chimique des forces alliées de passer outre l'embargo sur le latex et de synthétiser efficacement des polymères de remplacement[9].

Les réactions radicalaires sont aujourd'hui beaucoup mieux connues et maîtrisées. Elles offrent au chimiste organicien tout un panel de possibilités et une grande complémentarité aux réactions ioniques et organométalliques classiques. Le domaine de la chimie radicalaire est aujourd'hui très vaste, et nous n'avons pour but dans cette thèse d'en faire une introduction exhaustive. Nous renvoyons donc le lecteur intéressé vers quelques références qui traitent le sujet en profondeur[10-14]. À la place, nous présenterons plus en détail certains aspects importants pour les travaux présentés ci-après, avec dans un premier temps les grands principes de la chimie radicalaire par propagation de chaîne (chapitre I), puis dans un deuxième temps les possibilités offertes par la chimie radicalaire des xanthates (chapitre II).

# Chapitre I La chimie radicalaire par propagation de chaîne

## 1. Principes

Une réaction radicalaire, quelle qu'elle soit, se compose toujours des trois étapes suivantes : formation d'un radical sur le substrat à transformer (directement dessus ou *via* un initiateur qui lui transmettra son caractère radicalaire), réalisation de la transformation (addition, cyclisation etc.) puis perte du caractère radicalaire. Lorsque le radical obtenu après l'étape de transformation perd son caractère radicalaire en le transmettant à une autre molécule du substrat de départ, on parle de réaction radicalaire par propagation de chaîne[15,16]. Les trois réactions élementaires sont alors appelées l'amorçage, la propagation et la terminaison.

### a. L'amorçage

L'amorçage consiste à générer un radical par rupture homolytique d'une liaison faible en énergie, soit par voie chimique, soit par voie thermique, soit enfin par voie photochimique. Généralement le substrat à transformer ne possède pas de telle liaison, il est donc nécessaire de recourir à une amorce externe en faible quantité, par exemple un peroxyde[a], pour lui transférer son caractère radicalaire.

Le choix de l'amorce revêt une grande importance et doit être adapté au système utilisé, que ce soit en terme de temps de demi-vie dans le milieu à la température considérée ou en terme de type de radicaux générés (primaires, secondaires ou tertiaires). Les amorces les plus couramment utilisées sont représentées ci-après *(cf.* tableau I-1).

### b. La propagation

Une fois le radical formé sur le substrat, celui va subir une ou plusieurs réactions élémentaires comme un transfert (ou abstraction) d'hydrogène, une substitution homolytique, une addition sur une liaison multiple ou une fragmentation *(cf.* schéma I-3). Cette succession d'étapes va conduire à la formation du produit final tout en transférant le caractère radicalaire à une autre espèce pour propager la chaîne : soit de manière directe, i.e. à une molécule de départ, c'est le cas des méthodes par transfert d'atome et des esters de Barton. Soit de manière indirecte, i.e. *via* un agent extérieur, c'est le cas de la méthode aux hydrures d'étain *(cf.* schéma I-4).

[a] L'énergie de dissociation de la liaison oxygène-oxygène des peroxydes est d'environ 30 kcal.mol$^{-1}$, soit 125 kJ.mol$^{-1}$, alors que celle d'une liaison carbone-hydrogène est d'environ 100 kcal.mol$^{-1}$, soit 418 kJ.mol$^{-1}$. Pour plus d'informations, cf. ref[17].

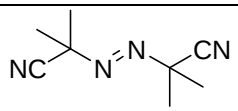
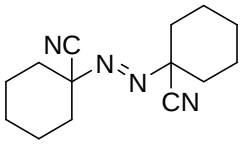
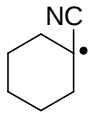
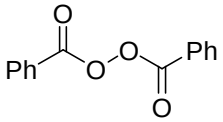
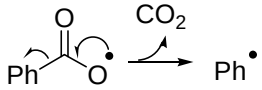
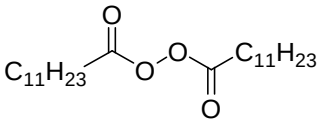
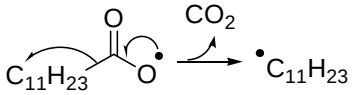
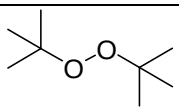
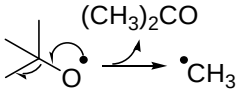
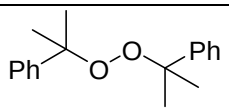
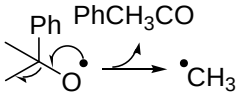
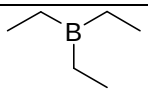
| **Amorce (abbréviation)** | **Formule** | **Temps de demi-vie (température)** | **Radical produit** |
|---|---|---|---|
| Azo-*bis*-isobutyronitrile (AIBN) |  | 1h (85°C) | |
| 1,1'-Azo*bis*(cylohexacarbonitrile) (ACCN) |  | 10h (88°C) |  |
| Peroxyde de benzoyle (DBP) |  | 1h (95°C) |  |
| Peroxyde de dilauroyle (DLP) |  | 1h (85°C) |  |
| Peroxyde de di-*tert*-buytle (DTBP) |  | 1h (150°C) |  |
| Peroxyde de dicumyle (DCP) |  | 1h (150°C) |  |
| Triéthylborane |  | (a)[a] | |

***Tableau I-1*** *: Principales amorces radicalaires et caractéristiques*

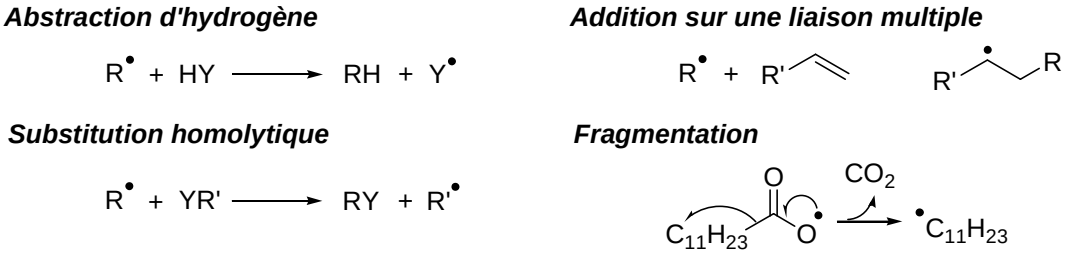



***Schéma I-3*** *: Réactions radicalaires élementaires*

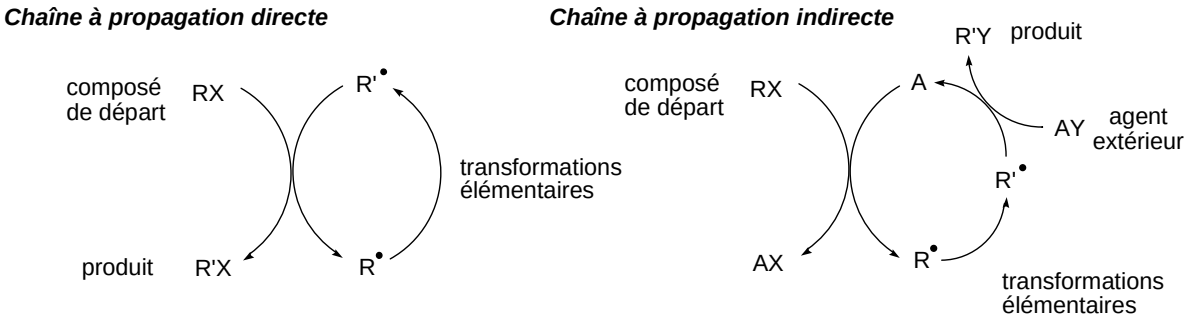



***Schéma I-4*** *: Mécanismes de chaîne radicalaire à propagation directe et indirecte*

[a] L'initiation se fait par voie chimique par l'action de l'oxygène de l'air, à température ambiante ou à basse température.

### c. La terminaison

Une chaîne radicalaire peut se terminer de trois façons différentes, soit par combinaison de deux radicaux, i.e. via hétéro- ou homo-dimérisation, soit par dismutation ou bien par oxydo-réduction *(cf.* schéma I-5). La combinaison et la dismutation peuvent être limitées en maintenant une concentration faible en radicaux dans le milieu réactionnel.

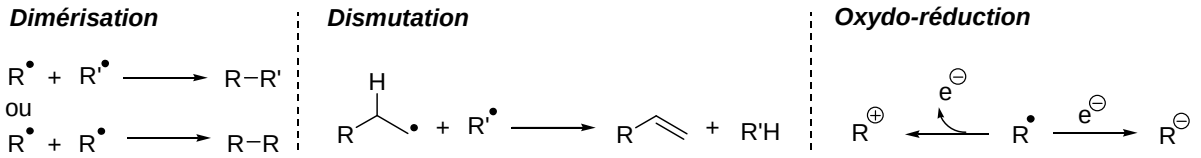



***Schéma I-5** : Mécanismes de terminaison radicalaire*

## 2. Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne

### a. À partir des hydrures d'étain

Les hydrures d'étain – et tout spécialement l'hydrure de tributylétain *n*-$Bu_3SnH$ – sont de loin les réactifs les plus utilisés en chimie radicalaire, car ils sont extrêmement efficaces pour générer des radicaux dans un mécanisme par propagation de chaîne. Ils peuvent en effet réagir avec de nombreux groupements chimiques comme les halogénures, les sulfures, les séléniures ou les nitrés. Leur très grande affinité pour les halogénures en particulier est très utile pour générer des radicaux très hauts en énergie, tels que des radicaux primaires, vinyliques et aryliques. Cependant ils sont en même temps suffisamment sélectifs pour supporter un grand nombre de fonctionnalités. Les deux limitations majeures sont la toxicité des résidus d'étain[18] et la difficulté de purification de ces résidus, ce qui peut exclure l'utilisation de cette méthode dans certains cas, particulièrement en chimie médicinale.

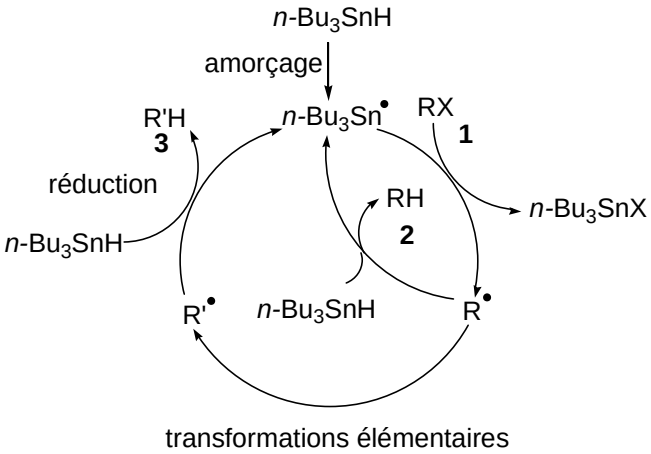



***Schéma I-6** : Mécanisme de propagation de chaîne dans le cas de l'hydrure de tributylétain*

Le mécanisme de propagation de chaîne est représenté ci-dessus dans le cas de l'hydrure de tributylétain *(cf.* schéma I-6). Le radical stannylé *n*-$Bu_3Sn$• est généré par abstraction de l'hydrogène de la liaison faible Sn-H par un radical issu de l'amorce[a,b]. Le radical stannylé réagit alors avec le composé halogéné de départ **1**, pour former le radical R•, qui peut alors évoluer selon deux voies distinctes :

- Soit par abstraction d'hydrogène avec l'hydrure de tributylétain, pour former le produit de réduction **2** et un nouveau radical stannylé *n*-$Bu_3Sn$• qui va propager la chaîne.
- Soit par une succession de transformations élémentaires (addition, fragmentation, cyclisation, réarrangement etc.) pour former un nouveau radical R'•, qui réagira à son tour avec l'hydrure de tributylétain, pour former le produit de réduction **3** et un nouveau radical stannylé *n*-$Bu_3Sn$• qui va propager la chaîne.

Dans la plupart des réactions utilisant cette méthode, c'est la deuxième voie qui est celle recherchée et il est donc important de maintenir la concentration en hydrure de tributylétain la plus basse possible afin de limiter au maximum la réduction prématurée du radical R•. C'est pour cette raison que l'addition de l'hydrure se fait le plus souvent de façon lente tout au long de la réaction. Ce phénomène de réduction prématurée devient particulièrement important dans le cas de réactions cinétiquement défavorisées, par exemple dans le cas d'additions intermoléculaires sur des oléfines peu activées et/ou peu concentrées.

Une bonne illustration de cette méthodologie, à la fois de sa puissance mais aussi de ses problèmes de réduction prématurée, est donnée par la synthèse totale de la (±)-aspidospermidine réalisée au laboratoire par le docteur Sharp[19] *(cf.* schéma I-7). La formation du radical amidyle **4** après le traitement du précurseur **LS1** par un mélange d'hydrure de tributylétain et d'ACCN permet la réalisation d'une cascade radicalaire avec une cyclisation 5-*exo* suivie d'une cyclisation 6-*endo*. Bien que la cascade ait permis d'obtenir le composé attendu **LS2** avec un bon rendement de 53%, une quantité non négligeable de produit de réduction **LS3** est obtenu à l'issue de la première cyclisation 5-*exo*.

Il est intéressant de noter que la présence du chlore est nécessaire pour avoir une réaction régio-contrôlée et ainsi éviter une double cyclisation 5-*exo* (favorisée en vertu des règles de Baldwin)

[a] L'énergie de dissociation de la liaison étain-hydrogène est d'environ 75 $kcal.mol^{-1}$, soit 314 $kJ.mol^{-1}$.
[b] L'AIBN est l'amorce la plus couramment utilisée dans le cas des hydrures d'étain.

conduisant à une structure de pyrrolizidine. Ce chlore est réduit *in situ* après la deuxième cyclisation radicalaire 6-*endo* par le deuxième équivalent d'hydrure de tributylétain.

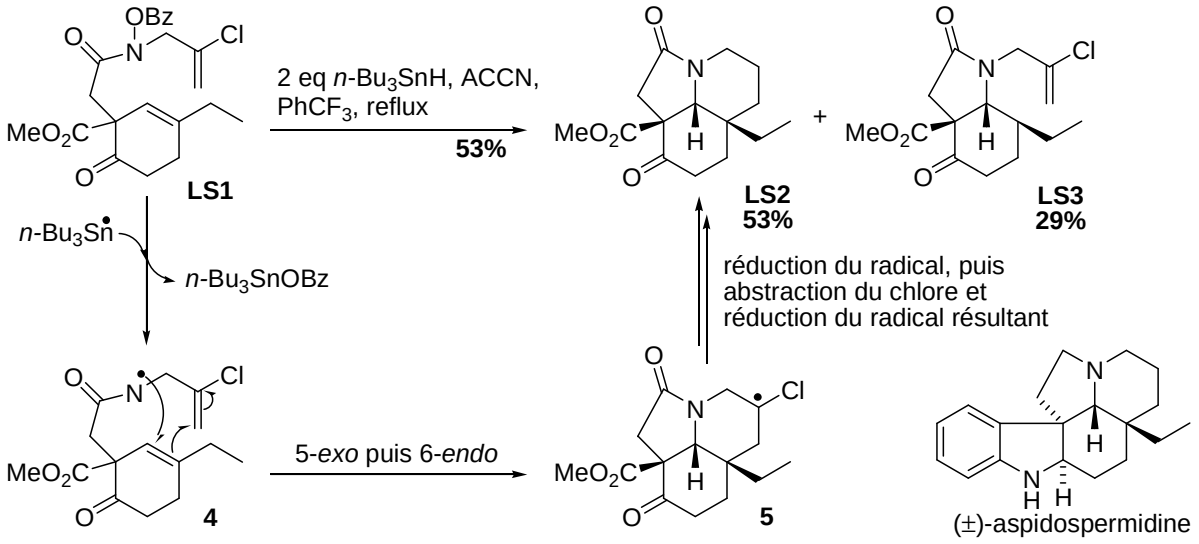



***Schéma I-7*** *: Étape-clé de la synthèse de la (±)-aspidospermidine par une cascade radicalaire à l'hydrure de tributylétain*[19]

### b. À partir des esters thiohydroxamiques

La méthode des esters thiohydroxamiques[a] a été mise au point par Barton au début des années 1980[20-22,11]. Elle a été initialement développée pour effectuer des réactions de décarboxylation, d'où son appellation de décarboxylation radicalaire de Barton, mais son spectre d'application a été largement élargi depuis : le radical généré peut par exemple être utilisé pour abstraire un halogène – comme un chlore ou un brome – ou un groupe sélénié[23], pour être hydroxylé par de l'oxygène en présence d'antimoine[23] ou bien tout simplement pour être réduit par de l'hydrure de tributylétain[24].

Le mécanisme de propagation de chaîne est représenté ci-dessous *(cf.* schéma I-8). Les esters thiohydroxamiques **7** sont relativement sensibles, surtout à la lumière. Ils sont donc le plus souvent générés *in situ* par la réaction du sel de sodium de la *N*-hydroxy-pyridine-2-thione **6** avec un chlorure d'acyle, puis activés par la lumière pour conduire au radical carboxyle **8** *via* la rupture de la liaison faible azote-oxygène[b], la force motrice de la réaction étant la ré-aromatisation du noyau pyridine généré à cette occasion. Le radical **8** subit alors une décarboxylation pour conduire au radical R•, qui peut alors évoluer selon deux voies distinctes :

[a] Souvent appelés « esters de Barton », en mémoire de son découvreur
[b] L'énergie de dissociation de la liaison azote-oxygène des *N*-oxydes pyridines est d'environ 60 kcal.mol$^{-1}$, soit 250 kJ.mol$^{-1}$.

- Soit par réaction avec l'ester thiohydroxamique de départ **7** pour former le sulfure **9** et un nouveau radical carboxyle **8**,

- Soit par une succession de transformations élémentaires (addition, fragmentation, cyclisation, réarrangement, etc.) pour former un nouveau radical R'•, qui réagira à son tour avec l'ester thiohydroxamique de départ **7** pour former le sulfure **10** et un nouveau radical carboxyle **8** qui va propager la chaîne.

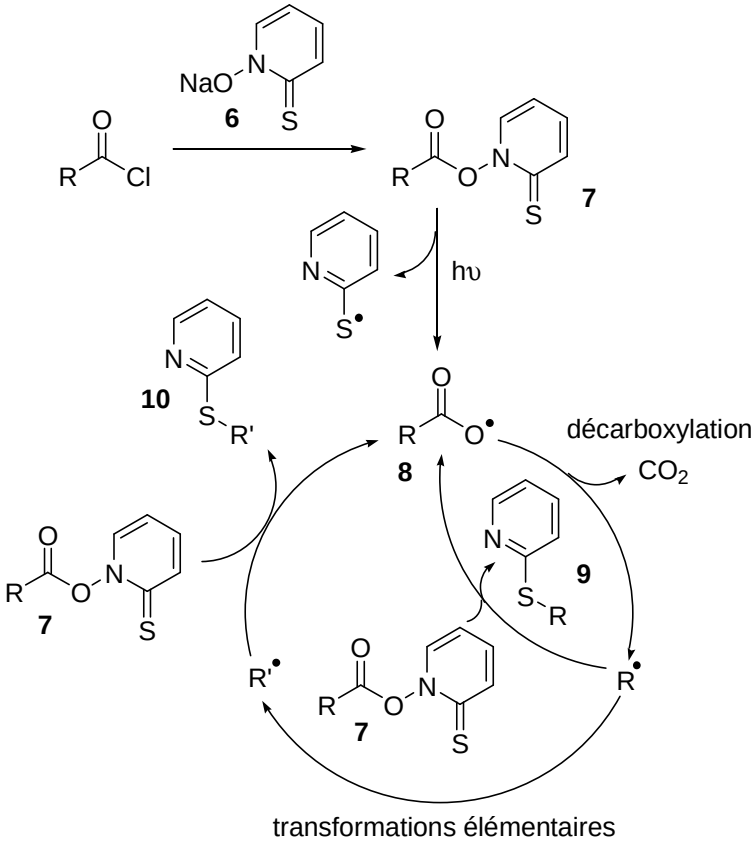



**Schéma I-8** : *Mécanisme de propagation de chaîne dans le cas des esters thiohydroxamiques*[11,20-22]

Le mécanisme étant tout à fait similaire à celui des hydrures d'étain (la réduction étant remplacée par la formation de sulfure), les mêmes limitations s'appliquent. Par conséquent, et pour limiter la formation du sulfure **9** et favoriser celle du sulfure **10**, qui est le produit désiré, l'ester thiohydroxamique **7** est le plus souvent formé *in situ*, par une addition lente et à basse température du chlorure d'acyle au sel **6**.

Une illustration de cette réaction est la synthèse par Zwanenburg *et al.*[23] de tricyclodécadienones fonctionnalisées *(cf.* schéma I-9). Ainsi l'ester thiohydroxamique **BZ1** est irradié en présence de trithiophényle d'antimoine pour conduire à l'intermédiaire **BZ2** qui, traité successivement par du dioxygène puis de l'eau, permet d'obtenir l'alcool **BZ3** avec un rendement de 40%.

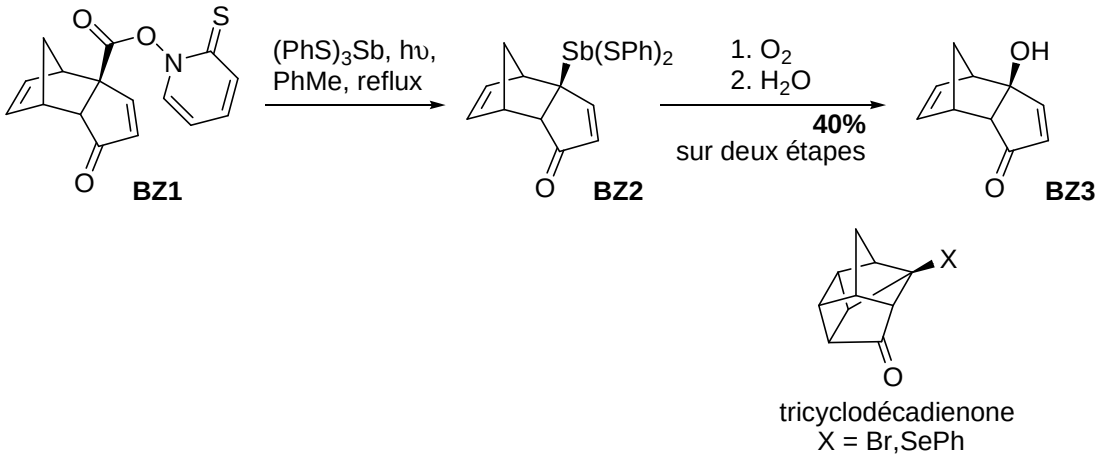



**Schéma I-9** : *Fonctionnalisation de tricyclodécadienones à partir d'un ester de Barton*[23]

### c. À partir de transfert d'atomes ou de groupe d'atomes

Cette méthode consiste à transférer un ou plusieurs atomes du réactif au produit final. Dans le cas de transfert d'un atome, essentiellement des halogènes, cette réaction est plus connue sous le nom de réaction de Kharasch[6-8,11]

. Le transfert de groupe d'atomes concerne lui le plus souvent des dérivés soufrés, séléniés ou tellurés. Le produit obtenu à l'issue de la réaction est du même degré d'oxydation que le composé de départ, ce qui permet de l'utiliser à son tour dans une nouvelle séquence radicalaire.

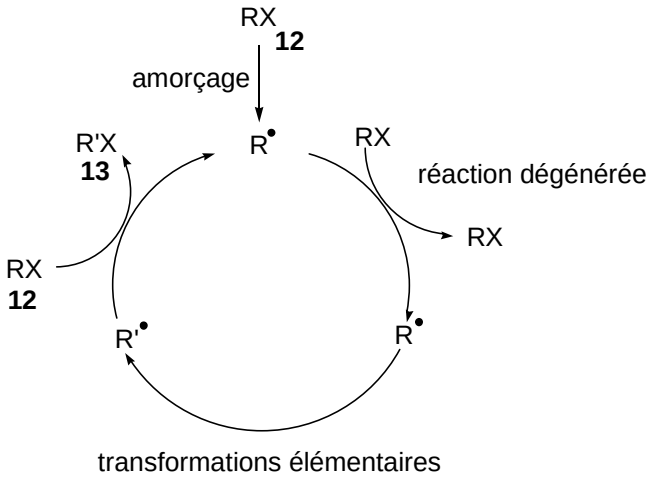



***Schéma I-10*** *: Mécanisme de propagation de chaîne dans le cas d'addition de Kharasch*[6-8,11]

Le mécanisme *(cf.* schéma I-10) est le suivant : après l'étape d'amorçage générant le radical R•, celui-ci peut évoluer selon deux voies distinctes :

- Soit par réaction avec le composé de départ **12**, régénérant ainsi à la fois le radical R• et le départ RX. La réaction est alors dite "dégénérée", i.e. les produits sont identiques aux composés de départ et le bilan de la réaction est globalement nul. C'est *via* cette réaction de dégénérescence que réside l'intérêt principal de la méthode, car elle permet de rallonger la durée de vie apparente du radical R•, lui donnant ainsi le temps de réaliser des transformations élémentaires plus difficiles, voire inaccessibles par les méthodes aux hydrures d'étain et/ou aux esters thiohydroxamiques.

- Soit par une succession de transformations élémentaires (addition, fragmentation, cyclisation, réarrangement, etc.) pour former un nouveau radical R'•, qui réagira à son tour avec le composé de départ **12**, conduisant au produit **13** et à un nouveau radical R• qui va propager la chaîne.

### d. Conclusion

Les trois méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne présentées ci-avant ont su trouver depuis leur découverte de très nombreuses applications, tant à l'échelle industrielle qu'à l'échelle du laboratoire. En particulier elles se révèlent être des outils très intéressants grâce aux possibilités offertes en terme de groupements fonctionnels tolérés.

Les réactions à base d'hydrures d'étain et à base d'esters thiohydroxamiques présentent cependant une limitation majeure : la transformation radicalaire désirée est toujours en compétition avec une réaction parasite, soit de réduction prématurée du radical dans le cas des hydrures d'étain, soit de recombinaison avec le groupement thiopyridyle dans le cas des esters thiohydroxamiques. Lorsque la transformation désirée est cinétiquement favorisée, la réaction de compétition reste limitée. C'est par exemple le cas des réactions de cyclisation, qui profitent à la fois d'un effet de proximité et d'un effet entropique positif. De plus il est possible de réaliser ces réactions dans des milieux très dilués, ce qui limite la réduction prématurée, sans limiter la vitesse de réaction. Cependant, dans le cas d'une addition intermoléculaire, la réaction de compétition n'est souvent plus négligeable (pas d'effet de proximité, effet entropique négatif et la dilution diminue la vitesse de réaction)

La méthode fondée sur le transfert d'atome / de groupe d'atomes ne présente pas cet inconvénient. Elle nécessite cependant des substrats adaptés, i.e. possédant une liaison relativement faible initialement présente pour pouvoir générer efficacement le radical.

La chimie radicalaire des xanthates, qui fait l'objet de ce sujet de thèse, rentre dans cette dernière catégorie. Elle sera abordée plus en détails dans le chapitre suivant, en raison d'un certain nombre de spécificités qui font sa richesse et sa complexité.

# Chapitre II La chimie radicalaire des xanthates

## 1. Les xanthates

### a. La fonction xanthate

La fonction dithiocarbonate *(cf.* schéma II-1) est plus communément appelée xanthate, du grec *xanthos* signifiant jaune, à cause de la couleur jaune caractéristique de ses sels métalliques – plus précisément de ses sels de cuivre et non de ses sels alcalins[25]. Ces composés ont été décrits pour la première fois par Zeise en 1822[26-28].

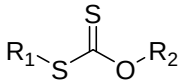



***Schéma II-1*** *: La fonction dithiocarbonate ou xanthate*[25-28]

Les xanthates peuvent donner lieu à des réactions soit de type ionique, soit de type radicalaire. Mais, bien que découverts depuis presque deux siècles, ces composés ont comparativement été relativement peu étudiés. L'exemple le plus connu de réaction en chimie ionique, mais peu utilisé, est l'élimination de Chugaev[29,30]. Les applications en chimie radicalaire sont beaucoup plus nombreuses et peuvent impliquer la fragmentation de la liaison avec l'un ou l'autre des deux groupements : soit avec $R_1$ (réactions par transfert de groupe xanthate), soit avec $R_2$ (réaction de Barton-McCombie[31-33], ou réaction de réarrangement de xanthates *S*-propargyliques[34-37]).

### b. La synthèse de précurseurs xanthates

La synthèse d'un précurseur xanthate débute à partir d'un alcool *(cf.* schéma II-2), qui est déprotoné par une base (le plus souvent de l'hydrure de sodium, de potassium, de la soude ou de la potasse), suivi par l'attaque nucléophile de l'alcoolate généré sur du sulfure de carbone, donnant un sel d'*O*-alkyl xanthogénate de potassium ou de sodium **1**.

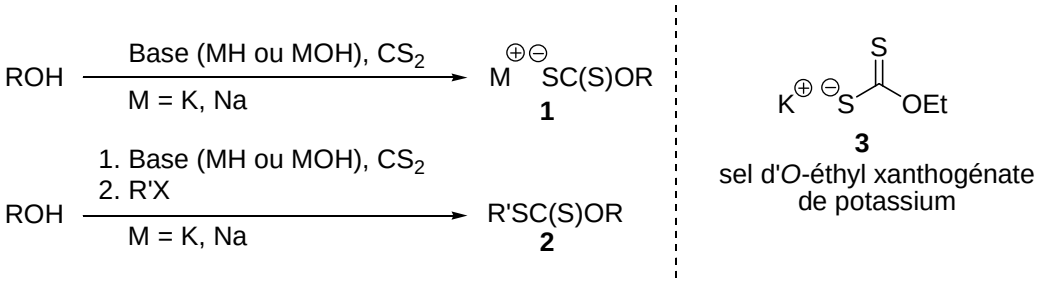



***Schéma II-2*** *: Préparation à partir d'un alcool d'un sel de xanthate ou d'un xanthate*

Les sels les plus couramment utilisés sont les sels de type *O*-éthyl, *O*-méthyl et *O*-néo-pentyl. Ces sels peuvent être soit isolés pour être utilisés ultérieurement, soit directement consommés *in situ* dans une réaction de type $S_N2$ – avec un halogénure d'alkyle par exemple – pour conduire au xanthate **2**.

Le sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium **3** est commercial et très peu onéreux. Il se conserve bien à l'abri de la lumière et de l'humidité. Avant utilisation, il est généralement recristallisé à chaud dans de l'éthanol, afin d'éliminer les sous-produits d'oxydation. La synthèse de précurseurs xanthates se fait généralement à partir de ce sel via la substitution nucléophile d'un substrat électrophile (halogène, mésylate, tosylate ou autre) dans un solvant polaire, comme l'acétone, le diméthylformamide, l'éthanol ou encore l'acétonitrile *(cf.* schéma II-3).

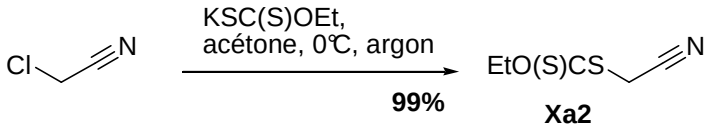



***Schéma II-3** : Préparation du xanthate issu du chloroacétonitrile*[38]

A noter que la réaction de substitution nucléophile par un sel de xanthate se fait le plus souvent sous atmosphère inerte (azote ou argon), afin d'éviter l'apparition de produits de type *bis*-xanthates, résultant d'une oxydation du sel par l'oxygène de l'air suivie d'une dimérisation du radical xanthate*(cf.* schéma II-4).

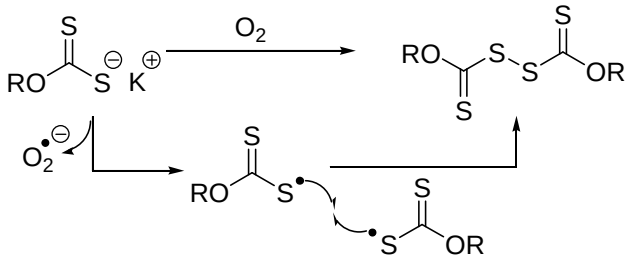



***Schéma II-4** : Oxydation d'un sel de xanthate par l'oxygène de l'air*

La réactivité de cette substitution peut être astucieusement modulée pour obtenir des composés non symétriques, par exemple via le choix du solvant[39-41]. Ainsi le xanthate **MEQ1** dérivé de l'α,α'-dichloroacétone est un précurseur intéressant pour la fonctionnalisation ultérieure des produits sur lesquels il est additionné, par exemple pour former un thiazole par une synthèse de Hantzsch. Cependant sa préparation par la méthode habituelle ne permet pas de s'arrêter à la mono-substitution de la cétone de départ[39] *(cf.* schéma II-5). L'addition lente du sel de xanthate sur un excès de cétone permet de limiter la di-substitution, mais conduit à un mélange difficilement séparable. L'utilisation d'eau à la place d'acétone comme solvant permet de

contourner ce problème, en faisant précipiter le produit de mono-substitution au fur et à mesure de la réaction, l'empêchant ainsi de réagir une seconde fois avec le sel de xanthate restant[40,41].

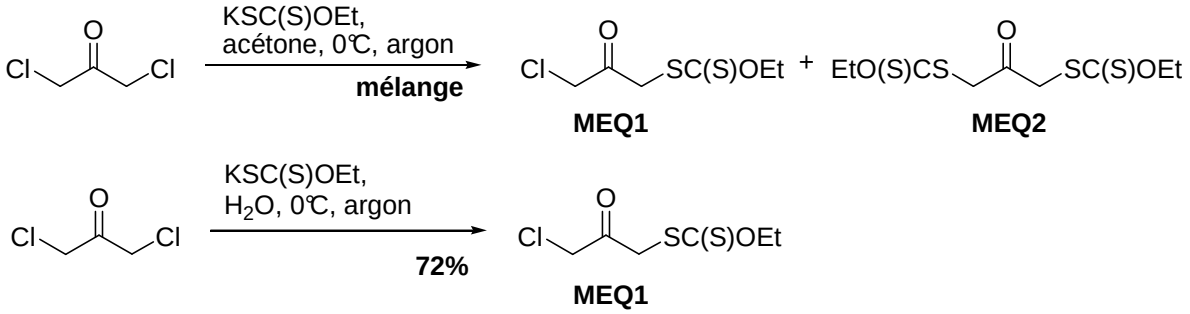



***Schéma II-5*** *: Préparation du mono-xanthate issu de l'α,α'-dichloroacétone*[39-41]

Cependant la préparation de xanthates par substitution nucléophile présente quelques limitations, que ce soit pour les substrats très encombrés ou pour ceux à même de réagir par des réactions parasites avec le sel de xanthate à cause à sa basicité. Des alternatives existent cependant :

- L'utilisation d'acide xanthique[42] *(cf.* schéma II-6), qui permet d'effectuer une addition de type Michael sur des systèmes α,β-insaturés, des acrylonitriles, des styrènes électroniquement déficients et des nitrés vinyliques, et d'obtenir ainsi des xanthates tertiaires inaccessibles autrement. Cependant l'utilisation de conditions acides – afin d'éviter la compétition avec la rétro-Michael – limite la variété de substrats utilisables.

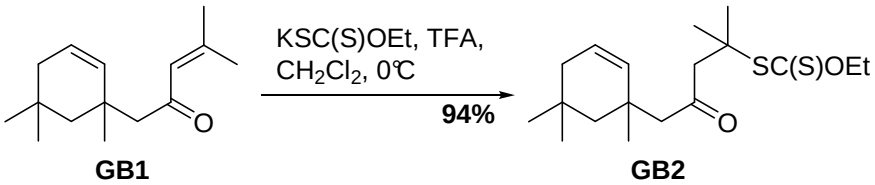



***Schéma II-6*** *: Exemple d'addition de Michael avec un sel de xanthate*[42]

- L'utilisation de *bis*-xanthate avec des carbanions ou des anions azotés[43-46] *(cf.* schéma II-7) : le *bis*-xanthate est obtenu par oxydation du sel de xanthate (par du diiode par exemple) et permet d'avoir une source électrophile de xanthate, sur laquelle faire réagir des carbanions[45] ou des anions azotés[46] – donnant dans ce cas l'accès à des précurseurs de radicaux de type amidyles. Cette voie est particulièrement adaptée dans le cas d'anions azotés et de carbanions tertiaires, moins dans le cas de carbanions secondaires ou primaires : en effet, le proton au pied du xanthate nouvellement formé est plus acide que celui du composé de départ et peut facilement réagir par réaction acido-basique.

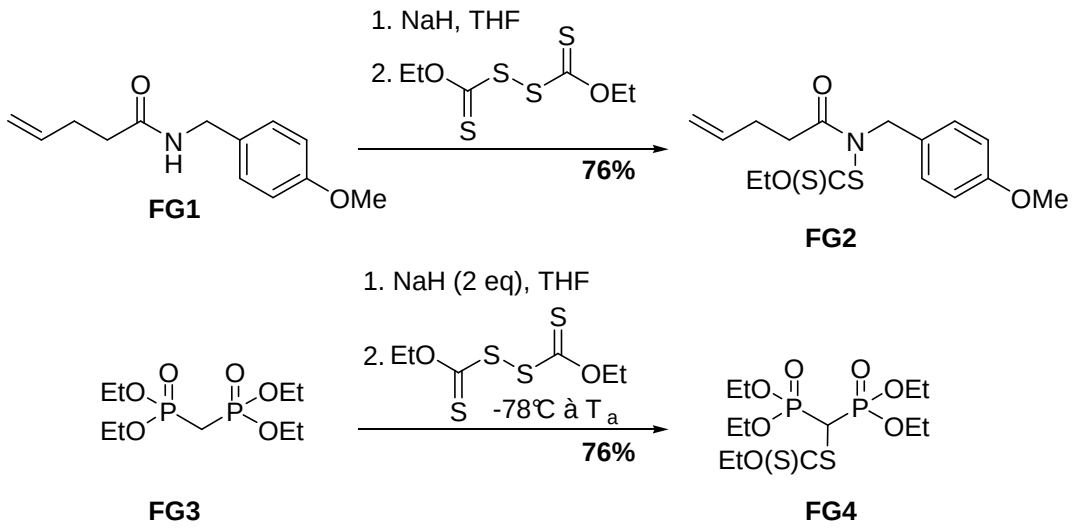



***Schéma II-7** : Exemples d'utilisation du bis-xanthate et d'anion azoté[46] ou de carbanion[45]*

- L'utilisation de *bis*-xanthate avec des composés diazo[47,48] *(cf.* schéma II-8) : la réaction s'effectue alors soit par attaque d'un radical tertiaire issu de la décomposition du diazo sur le *bis*-xanthate, soit par recombinaison de ce même radical avec un radical xanthyle. Cette méthode reste cependant assez limitée de part la faible disponibilité commerciale de composés diazo d'intérêt – principalement l'AIBN et l'ACCN.

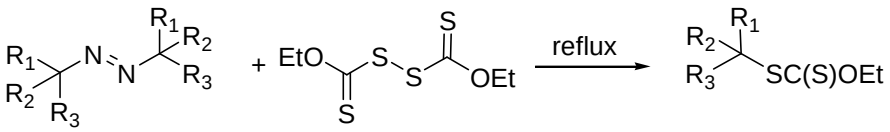



***Schéma II-8** : Exemple d'utilisation du bis-xanthate et d'un composé diazo[47]*

- Enfin, et surtout, l'accès à un xanthate peut se faire tout simplement par la chimie radicalaire par transfert de groupe, comme nous allons le voir ci-après.

## 2. Quelques applications des xanthates en chimie ionique et radicalaire

### a. La réaction de Chugaev

Une des réactions les plus connues se fondant sur la fonction xanthate est la réaction ionique d'élimination de Chugaev[29,30] *(cf.* schéma II-9). Elle n'est cependant que peu utilisée. Il s'agit de la pyrolyse entre 100°C et 200°C d'un xanthate **4** possédant un hydrogène en position *β* permettant, *via* un mécanisme de *syn*-élimination intramoléculaire, la formation d'une oléfine **5** de stéréochimie prédéfinie[49,50]. Les xanthates primaires sont habituellement plus stables que les

xanthates secondaires et tertiaires, et nécessitent des températures plus élevées, jusqu'à 250°C. Cette réaction n'a cependant de réel intérêt que dans le cas où elle ne peut conduire qu'à un seul produit, i.e. s'il n'y a qu'un seul carbone en position β et possédant soit deux hydrogènes, soit un hydrogène (la molécule doit alors possèder une conformation fixe, comme une molécule cyclique par exemple).

Cette réaction est similaire à la pyrolyse d'esters, mais l'utilisation de la fonction xanthate permet de travailler à des températures plus basses, et élimine donc la possibilité d'isomérisation de l'alcène obtenu.

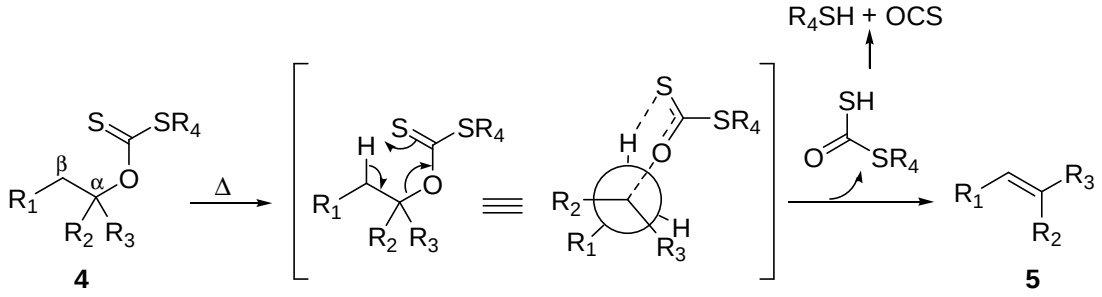



***Schéma II-9*** *: Mécanisme de l'élimination de Chugaev*[29,30]

## b. Réarrangement sigmatropique de xanthates *S*-propargyliques

Le réarrangement sigmatropique de xanthates *S*-propargyliques est une autre application ionique de la fonction xanthate et a été utilisé par le laboratoire comme une nouvelle approche à la synthèse d'esters et comme une alternative à la réaction de Mitsunobu pour les alcools secondaires[34-37].

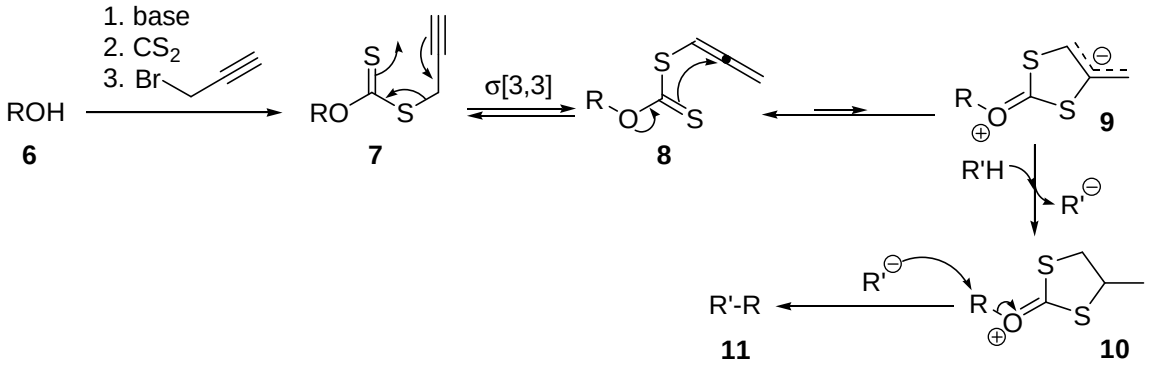



***Schéma II-10*** *: Réarrangement de xanthates S-propargyliques*[34-37]

Le xanthate *S*-propargylique **7** est préparé à partir de l'alcool **6** selon la procédure classique à partir d'une base, de sulfure de carbone et de bromure de propargyle. Il permet d'obtenir après un réarrangement sigmatropique σ[3,3] le xanthate d'allène **8**, qui est en équilibre avec la bétaïne

**9**. Cette bétaïne, en présence d'une source de protons, réagit selon une réaction acido-basique pour conduire à l'intermédiaire **10**. L'hétérocycle formé est alors fortement nucléofuge et permet une substitution nucléophile de type $S_N2$ de l'anion $R'^-$ sur le substrat pour conduire au produit final **11**. Dans le cas où R' est un groupe de type R"COO, le produit **11** est alors un ester, dont la configuration de l'alcool porté par R est inversée par rapport à l'alcool **6** *(cf.* schéma II-10).

### c. La réaction de Barton-McCombie

La réduction d'un alcool en alcane se fait assez aisément dans le cas d'alcools primaires et d'alcools secondaires peu encombrés, *via* la conversion par exemple en tosylates ou mésylates suivie d'une réduction, et dans le cas d'alcools tertiaires via une séquence d'élimination/hydrogénation. Cependant les cas des alcools secondaires encombrés ou présentant une conformation non favorable restent problématiques, c'est le cas en particulier des alcools présents dans les sucres.

La réaction de Barton-McCombie permet la réduction d'une fonction alcool en alcane en s'appuyant sur la chimie radicalaire de la fonction xanthate[31-33]. Les réactions radicalaires étant le plus souvent peu sensibles aux effets d'encombrement, la réaction de Barton-McCombie permet alors de résoudre le problème posé par les alcools secondaires encombrés. De plus, elle utilise des conditions relativement douces, ce qui permet son utilisation en présence d'un grand nombre de groupements fonctionnels.

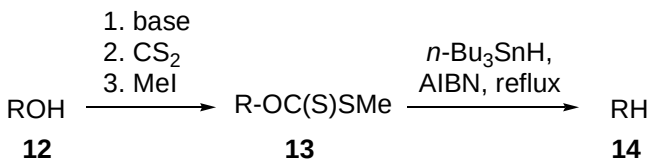



***Schéma II-11** : Principe de la réaction de Barton-McCombie*[31-33]

La première étape consiste à préparer le xanthate de *S*-méthyle **13** à partir d'un alcool **12**. Puis ce xanthate est chauffé en présence d'hydrure de tributylétain et d'un initiateur radicalaire, par exemple de l'AIBN, permettant d'obtenir le produit réduit **14** *(cf.* schéma II-11). Cette réaction s'appuie à la fois sur la forte radicophilie de la double liaison carbone-soufre et sur la forte affinité du soufre pour l'étain. Le processus radicalaire en chaîne est présenté ci-dessous[51-53] *(cf.* schéma II-12).

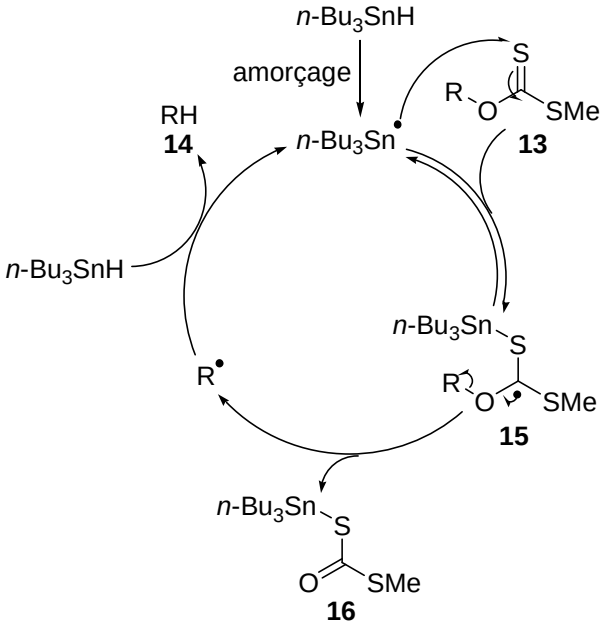



***Schéma II-12*** *: Principe de la réaction de Barton-McCombie*[51-53]

L'amorce permet de générer une petite quantité de radical stannylé *n*-$Bu_3Sn$• qui va s'additionner sur le soufre de la fonction thiocarbonyle du xanthate **13**. Le radical **15** ainsi formé peut alors évoluer de trois manières :

- Soit en fragmentant selon la liaison étain-soufre Sn-S tout juste formée, ce qui régénère les produits de départs,
- Soit en fragmentant selon la liaison soufre-méthyle S-Me, ce qui conduit à la formation d'un radical méthyle primaire très haut en énergie,
- Soit en fragmentant selon la liaison oxygène-alkyle O-R, pour conduire au sous-produit **16** et au radical R•, qui réalise alors l'abstraction d'hydrogène de l'hydrure de tributylétain, pour former l'alcane attendu **14**, tout en générant un nouveau radical stannylé *n*-$Bu_3Sn$• qui va pouvoir propager la chaîne.

Au vu de ce mécanisme, on peut voir que, pour que la fragmentation soit favorisée vers la formation du radical R•, la réaction doit être essentiellement réservée à des alcools secondaires. En effet la fragmentation selon la liaison O-R dans le cas d'un alcool primaire conduirait à un radical primaire, rendant la fragmentation de la liaison S-Me compétitive. À noter que l'utilisation de xanthates issus d'alcools tertiaires est elle aussi limitée, car ils peuvent conduire à une compétition avec la réaction d'élimination de Chugaev.

Des variantes ont été développées pour pallier à ces limitations *(cf.* schéma II-13 et II-14). Dans le cas d'alcools primaires l'alternative est de remplacer le groupe xanthate par un groupe thiocarbonylimidazolide[54], qui est moins susceptible de fragmenter, limitant ainsi la compétition avec la fragmentation de la liaison S-Me. Dans le cas d'alcools tertiaires l'alternative est d'utiliser des oxalyles mixtes d'esters thiohydroxamiques[55,56], qui, *via* le rallongement de la chaîne, empêchent la mise en place du mécanisme d'élimination à 6 centres de la réaction de Chugaev.

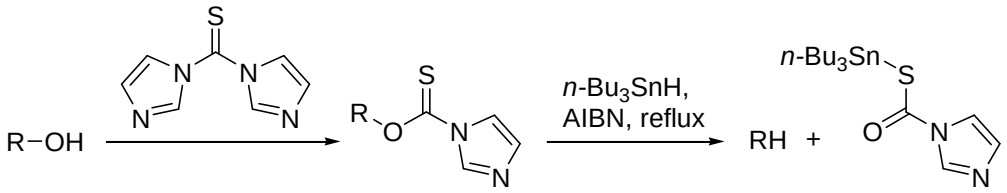



***Schéma II-13*** *: Désoxygénation de Barton-McCombie pour les alcools primaires avec un groupe thiocarbonylimidazolide*[54]

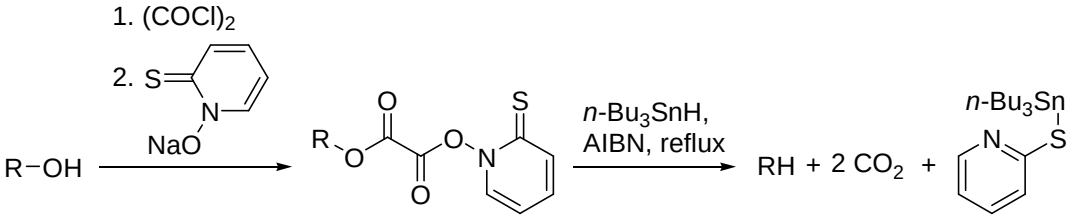



***Schéma II-14*** *: Désoxygénation de Barton-McCombie pour les alcools tertiaires avec un groupe oxalyle mixte d'ester thiohydroxamique*[55,56]

De nos jours la réaction de Barton-McCombie et ses variantes sont encore très utilisées en synthèse totale. Un exemple récent est la synthèse par Wicha *et al.*[57] d'un building bloc du calicitriol, ou 1α,25-dihydroxyvitamin $D_3$ *(cf.* schéma II-15). Il est intéressant de noter que malgré l'utilisation de la variante fondée sur le groupe imidazolide, les sous-produits **JW3**, issu de la réduction prématurée du radical tertiaire intermédiaire, et **JW4**, issu de fragmentations non désirées[58], sont malgré tout obtenus. Le protocole de réaction est alors critique pour minimiser leur présence. Ainsi le meilleur rendement en réduit **JW2** est obtenu lorsque le thiocarbonylimidazolide **JW1** est mis en solution avec l'AIBN et ajouté doucement à une solution très diluée à reflux d'hydrure de tributylétain. Des concentrations plus élevées d'hydrure ou des températures plus basses augmentent très nettement la quantité de ces sous-produits.

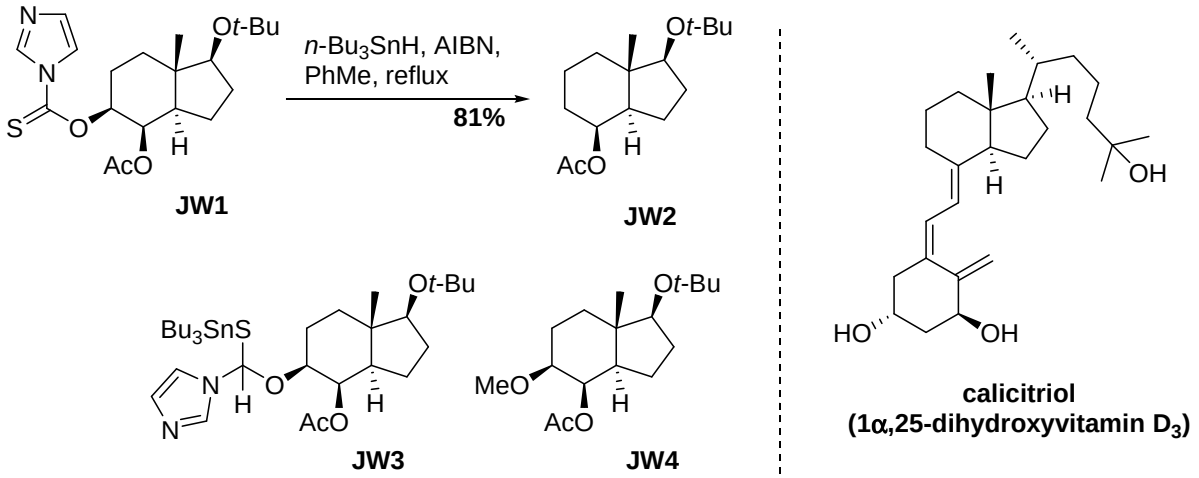



***Schéma II-15** : Application de la réaction de Barton-McCombie à la synthèse d'un building block du calicitriol*[57,58]

# 3. La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe

## a. Principe : Fragmentation initiale

Alors que la réaction de Barton-McCombie s'appuie sur la fragmentation de la liaison carbone-oxygène de l'intermédiaire radicalaire tertiaire **15** *(cf.* schéma II-12), la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe[a] s'appuie elle sur la fragmentation sélective de la liaison carbone-soufre.

Suite à l'addition sur la fonction thiocarbonyle du radical $R_0$ généré par l'amorce, l'intermédiaire radical tertiaire **17** peut évoluer selon plusieurs voies *(cf.* schéma II-16) :

- Soit en fragmentant selon la liaison S-$R_0$ tout juste formée, ce qui régénère les produits de départs,
- Soit en fragmentant selon la liaison S-$R_1$, ce qui conduit à la formation du radical $R_1$•,
- Soit en fragmentant selon la liaison O-$R_2$, ce qui conduit à la formation du radical $R_2$•.

Le sens dans lequel la fragmentation prend place dépend des groupes $R_0$, $R_1$ et $R_2$ liés aux atomes de soufre et d'oxygène. Or le système évoluant vers la formation du radical le plus stable, il est donc nécessaire que les radicaux $R_0$• et $R_2$• soient plus hauts en énergie que le radical $R_1$• pour que le xanthate fragmente majoritairement selon la liaison carbone-soufre. C'est le cas en

[a] Pour des revues générales sur le sujet, voir[59-61,10,62-64].

particulier lorsque les $R_0$• et $R_2$• sont des radicaux de type primaire ou arylique, et que dans le même temps $R_1$• est de type secondaire, tertiaire ou primaire stabilisé. Dans ces conditions, l'addition de $R_0$• sur la fonction thiocarbonyle est presque irréversible, la rupture de la liaison O-$R_2$ est très défavorisée et le radical $R_1$• est l'unique produit de la fragmentation.

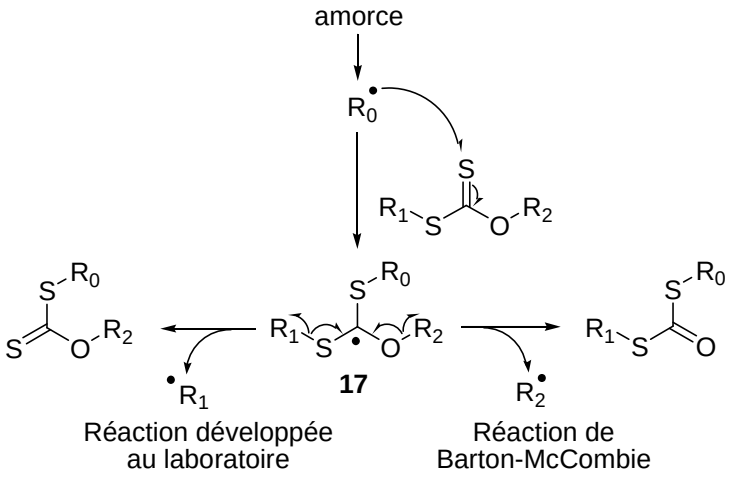



***Schéma II-16*** *: Mécanisme de fragmentation initiale de la fonction xanthate*

## b. Principe : Évolution du radical

Une fois le radical $R_1$• généré, celui-ci a deux possibilités d'évolution *(cf.* schéma II-17) :

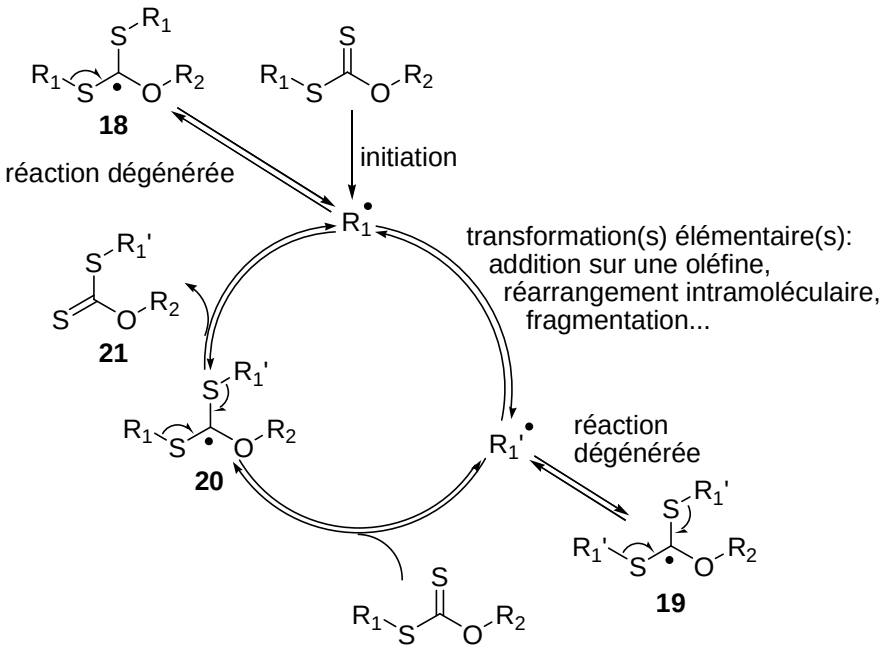



***Schéma II-17*** *: Mécanisme d'évolution du radical* $R_1$•

- Il peut s'additionner sur une molécule du xanthate de départ pour conduire à l'intermédiaire radical tertiaire **18**. Cependant cet intermédiaire ne peut fragmenter que pour redonner le même radical $R_1$•, la réaction n'a donc pas de conséquence au niveau macroscopique et est dite « dégénérée ».
  Elle a cependant une grande influence sur les autres possibilités de réaction du radical $R_1$•, car en le stockant ainsi sous la forme de l'intermédiaire tertiaire **18**, elle augmente notablement sa durée de vie apparente, lui permettant ainsi de réaliser des transformations élémentaires difficiles (i.e. à « faible » constante de vitesse).

- Il peut enfin subir un ensemble de transformations élémentaires, telles qu'une addition sur une oléfine, un réarrangement intramoléculaire, une fragmentation etc., générant un nouveau radical $R_1$'•.

Ce nouveau radical $R_1$'• a lui-même trois possibilités d'évolution :

- Il peut reconduire au radical $R_1$• si la suite de transformations élémentaires ne contient que des étapes réversibles,

- Il peut s'additionner sur une molécule du xanthate final **21**. Cependant l'intermédiaire formé **19** ne peut fragmenter que pour redonner le même radical $R_1$'•, cette réaction est elle aussi dégénérée.

- Il peut enfin s'additionner sur une molécule de xanthate de départ et conduire à l'intermédiaire tertiaire **20**. L'évolution de cet intermédiaire **20** est le point critique du mécanisme. En effet, il peut fragmenter, soit pour re-générer le radical $R_1$'•, soit pour générer le radical $R_1$• et le produit attendu **21**. Afin que la chaîne radicalaire soit efficace, i.e. que l'on produise bien $R_1$• et **21**, ***il est donc nécessaire que le radical $R_1$• soit plus stable que le radical $R_1$'•***. Cette contrainte fondamentale doit donc être prise en compte pour toute synthèse radicalaire à partir de xanthates.

Globalement, cette réaction revient bien à transférer le groupe xanthate –SC(S)$OR_2$ du groupe $R_1$ au groupe $R_1$' (obtenu après transformation radicalaire du groupe $R_1$) *(cf.* schéma II-18).

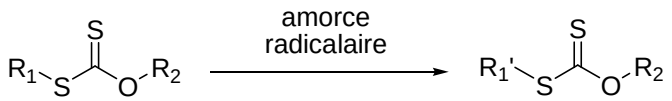



***Schéma II-18*** *: Bilan global de la réaction de transfert de groupe*

### c. Avantages de la chimie radicalaire des xanthates

La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe possède un certain nombre d'avantages :

- Elle n'utilise pas de métaux lourds pour propager la chaîne (i.e. pas d'étain par exemple), ce qui simplifie les problèmes de toxicité et de purification.

- Elle s'appuie sur des précurseurs assez facilement accessibles *(cf.* paragraphe 1.b ci avant).

- Sa mise en œuvre est simple : il suffit de mélanger le xanthate de départ et les éventuels réactifs, de placer le mélange au reflux du solvant utilisé sous atmosphère inerte d'azote ou d'argon, de le laisser ainsi pendant quelques minutes (ce qui permet de dégazer le solvant de toutes traces d'oxygène), avant d'ajouter l'amorce radicalaire à intervalles de temps réguliers (en fonction de l'amorce et de la température d'ébullition du solvant, cf. tableau I-1) jusqu'à complétion de la réaction.
  A noter que le 1,2-dichloroéthane (bp = 83°C) est le plus souvent employé comme solvant, mais il peut être facilement remplacé dans la plupart des cas par l'acétate d'éthyle (bp = 77°C) beaucoup moins toxique. Si des conditions plus dures sont nécessaires, le chlorobenzène (bp = 132°C), voire le dichlorobenzène (bp ~ 170°C) sont alors utilisés, en particulier pour les cyclisations radicalaires aromatiques.

- L'absence de réactions compétitives (contrairement à l'utilisation d'hydrure de tributylétain) et la dégénérescence du système permettent de travailler soit à des concentrations élevées (jusqu'à 1M), utiles dans le cas d'additions intermoléculaires sur des oléfines pour accélérer la vitesse de réaction, soit de faciliter des réactions réputées difficiles comme des cyclisations aromatiques intramoléculaires.

- Le produit final étant un xanthate, de nouvelles transformations sont aisément réalisables, soit par réactions radicalaires ou ioniques à partir du xanthates, soit en hydrolysant la fonction xanthate en thiol pour accéder à la chimie du soufre.

De plus les xanthates présentent un certain nombre de caractéristiques appréciables :

- Ils sont, du point de vue radicalaire, plus réactifs que les composés chlorés et bromés correspondants. La vitesse d'addition d'un radical sur la fonction thiocarbonyle d'un xanthate est du même ordre de grandeur que celle sur un composé iodé.

- Ils sont cependant plus stables thermiquement et photochimiquement que les composés iodés correspondant. De plus les xanthates en position anomérique d'un sucre ou les xanthates d'acyle sont beaucoup plus facilement synthétisés que leurs équivalents iodés.

- Ils possèdent aussi des caractéristiques facilitant grandement leur caractérisation physique : ils sont visibles en ultraviolet à 254 nm (souvent très fortement), présentent des signaux caractéristiques en RMN (carbone du thiocarbonyle vers 210 ppm et dans le cas d'*O*-éthyl xanthate : protons sous forme d'un quadruplet à 4.6 ppm et d'un triplet à 1.4 ppm) et en infrarouge (bandes vers 1230 et 1020 $cm^{-1}$).

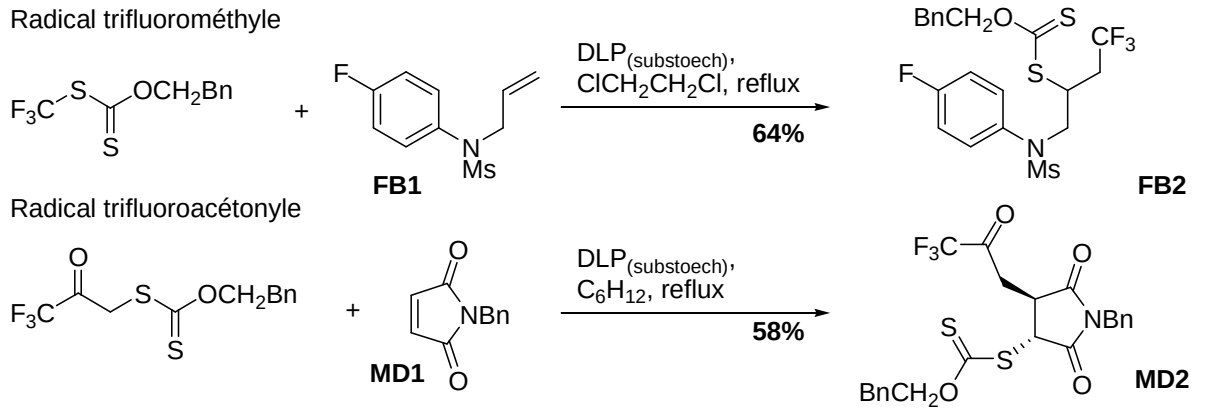
### d. Potentiel synthétique

Le potentiel synthétique des xanthates en chimie radicalaire est important et de nombreux exemples ont été développés au laboratoire au cours des années. Loin de réaliser un catalogue exhaustif, cette partie a pour objectif d'illustrer succinctement les principales transformations possibles.

#### *Additions radicalaires*

Les additions radicalaires sur des oléfines sont l'une des forces majeures de la chimie des xanthates. En effet la flexibilité est grande, à la fois au niveau des oléfines, grâce à la possibilité d'utiliser des oléfines activées *comme désactivées*, mais aussi au niveau des xanthates, grâce à la grande tolérance de groupements fonctionnels.

Quelques exemples d'additions à partir de xanthates originaux sont décrits ci-dessous *(cf.* schéma II-19). Ils permettent d'obtenir des composés difficilement accessibles autrement. C'est le cas des radicaux de type trifluorométhyle[65], trifluroracétonyle[66], trifluorométhylamine[67], propargyle[68], 1,3-dithiane-1-oxide[69] – qui est l'équivalent synthétique de radicaux méthyle ou formyle – et aminométhyle[70].



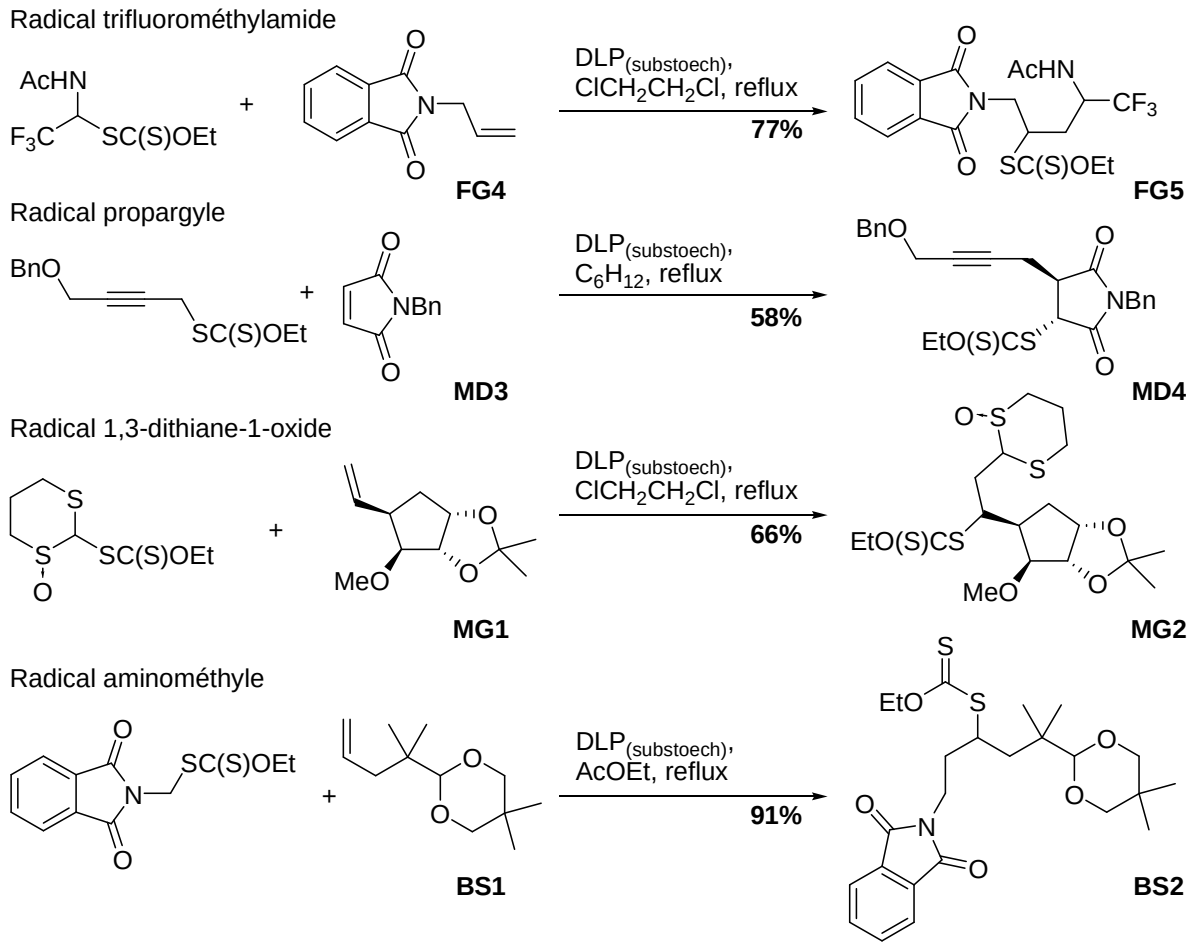
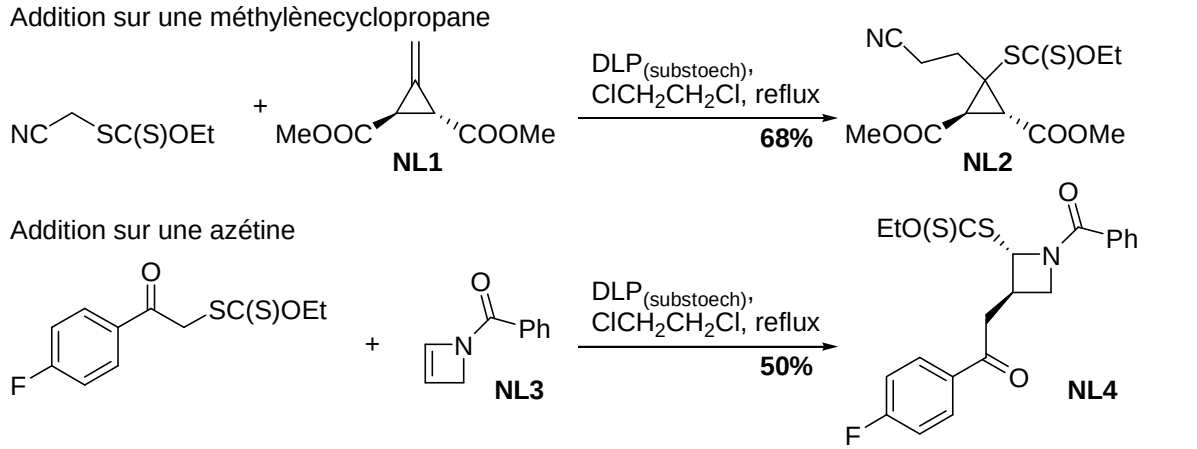



***Schéma II-19*** *: Exemples d'additions radicalaires à partir de xanthates originaux*

La richesse de ces réactions d'addition se retrouve aussi dans l'oléfine choisie. Quelques exemples d'addition sur des oléfines complexes sont décrits ci-après *(cf.* schéma II-20), pour lesquelles d'autres protocoles ne permettraient probablement pas d'obtenir des résultats satisfaisants. C'est le cas des oléfines tendues, comme les méthylènecyclopropanes[71] ou les azétines[71], des oléfines fonctionnalisées comme les allylboronates[72] ou même des molécules naturelles complexes comme la pleuromutiline[73].



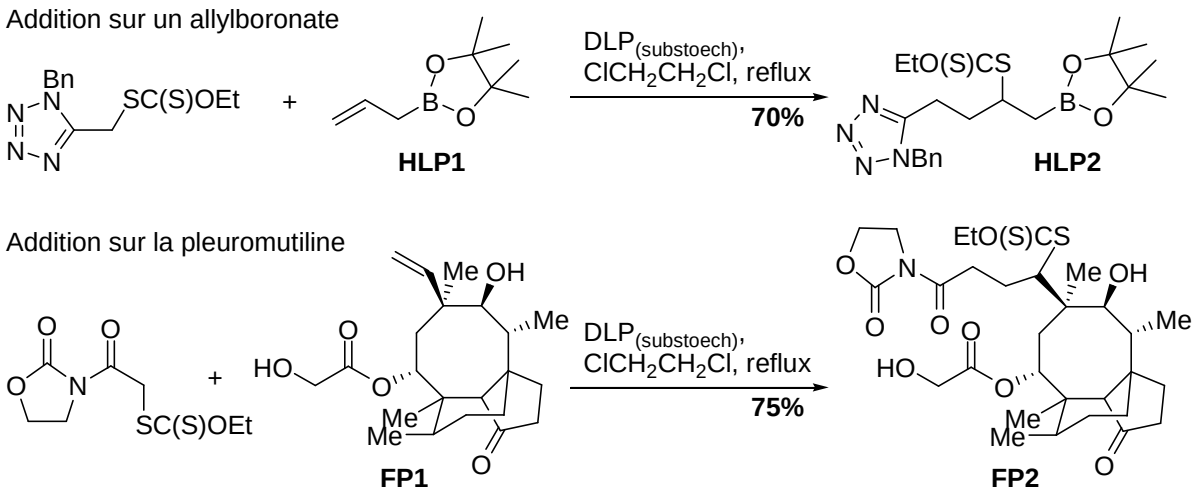
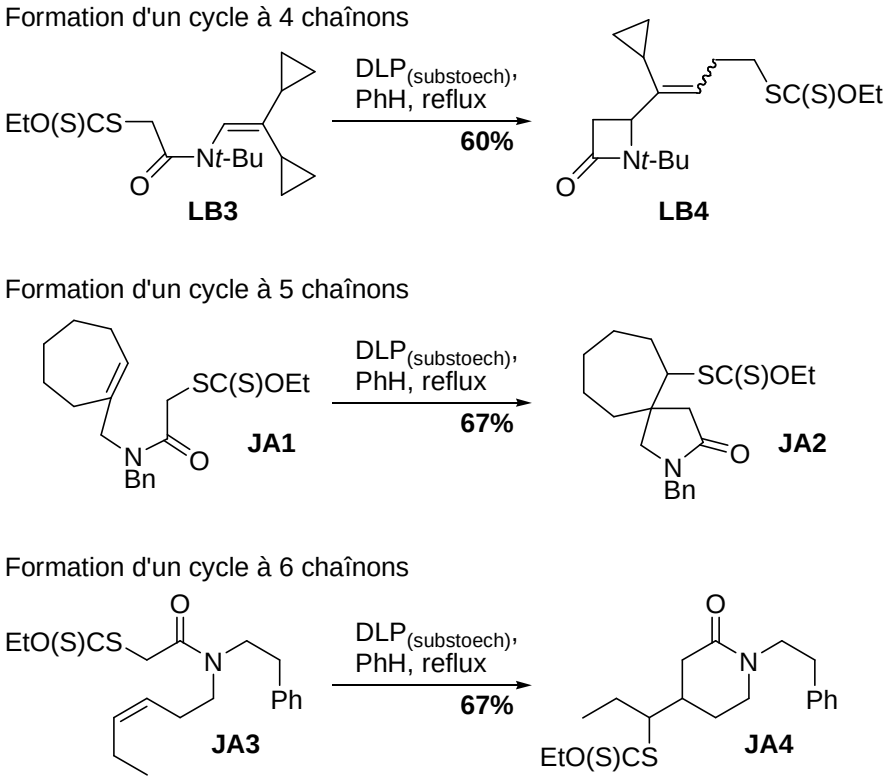



***Schéma II-20*** *: Exemples d'additions radicalaires sur des oléfines complexes*

### *Cyclisations radicalaires non aromatiques*

Les additions radicalaires avec des oléfines présentées précédemment avaient lieu uniquement de manière intermoléculaire. Mais ces réactions peuvent aussi être réalisées intramoléculairement, permettant ainsi de construire un ou plusieurs cycles. De nombreux exemples de formation de cycles à 5 ou 6 chaînons sont répertoriés[74], mais il existe aussi des exemples plus originaux de cycles à 4[75], 7[74] et même 8 chaînons[76,77], beaucoup plus difficiles d'accès. Quelques exemples illustratifs sont donnés ci-après *(cf.* schéma II-21) :



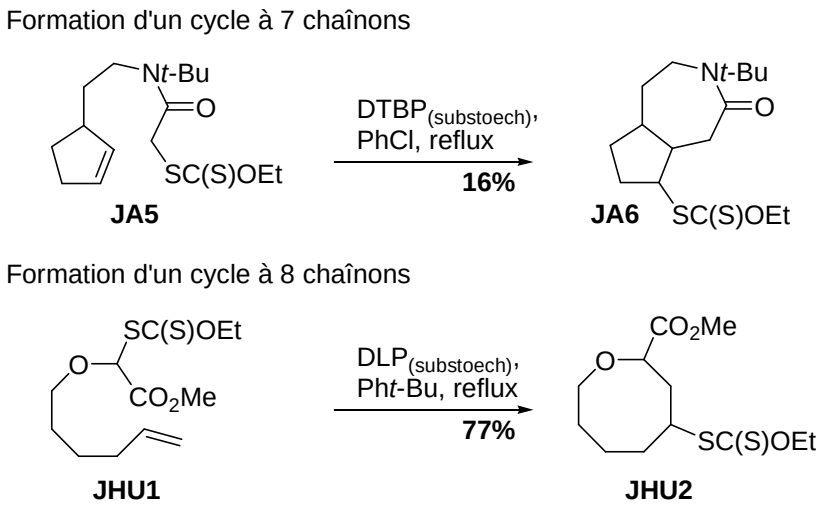



***Schéma II-21** : Exemples de cyclisations radicalaires*[74-77]

Outre un accès aisé à des cycles de différentes tailles, les xanthates présentent un avantage significatif lors de cyclisations ardues, comme le montre la cyclisation 6-*endo* indiquée ci-dessous (*cf.* schéma II-22). La synthèse du β-lactame **DB2** à partir de l'oléfine **DB1** fut d'abord reportée avec de l'hydrure de tributylétain par Bachi *et al.*[78], mais le rendement reste modeste à 50% et une dilution très importante de 0,003M est requise afin d'éviter une réduction prématurée de l'intermédiaire radicalaire. À contrario, l'utilisation du précurseur xanthate **LB5** équivalent permet d'obtenir le β-lactame **LB6** avec un rendement amélioré de 74%[75] tout en travaillant à une concentration presque cent fois plus élevée. Ce meilleur résultat est principalement du à la durée de vie apparente du radical qui est bien plus grande grâce à son stockage sous forme d'intermédiaire tertiaire, augmentant ainsi la probabilité d'effectuer la cyclisation.

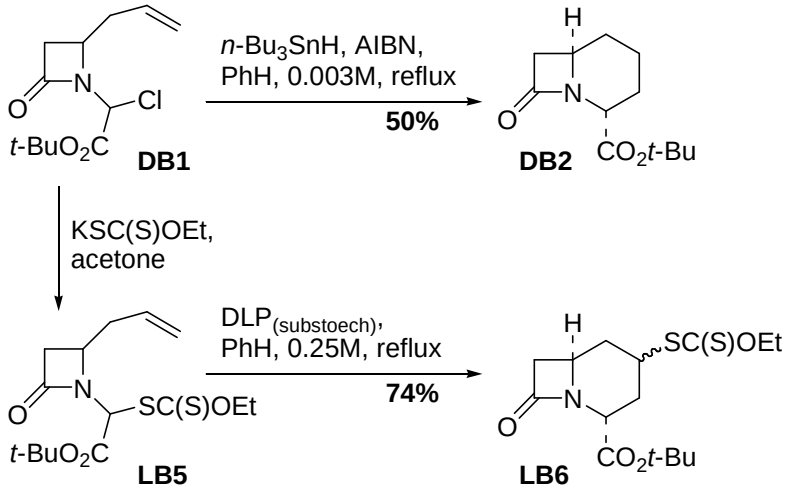



***Schéma II-22** : Exemple comparatif d'une cyclisation*
*avec de l'hydrure de tributylétain ou par transfert de xanthate*[75,78]

De plus les cyclisations radicalaires peuvent être enchaînées dans une même séquence réactionnelle pour conduire, par une réaction en cascade, à la formation de tout un squelette polycyclique, comme le montre l'exemple ci-dessous de la synthèse de la matrine[79], un alcaloïde tétracyclique *(cf.* schéma II-23). L'étape clé conduisant de **LB9** à **LB10** permet en une seule étape de créer deux nouvelles liaisons intramoléculaires, deux cycles à 6 chaînons et de réduire le xanthate final. De plus le contrôle de la stéréochimie s'avère satisfaisant, puisque le produit majoritaire (3:1) est obtenu avec la bonne stéréochimie.

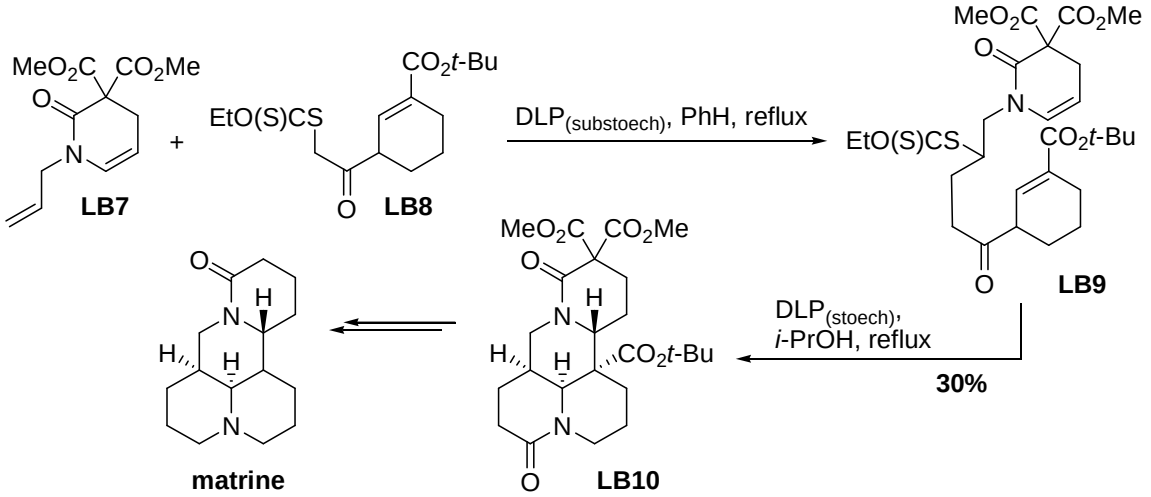
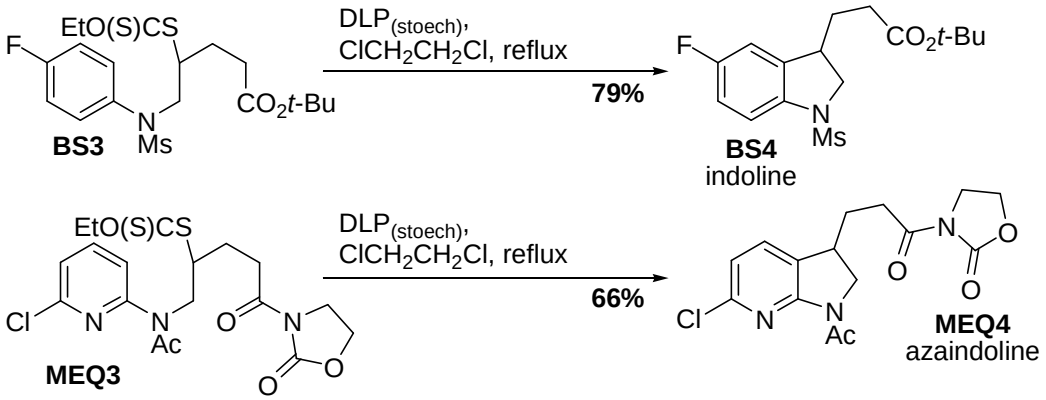



***Schéma II-23*** *: Etape clé de la synthèse de la matrine*[79]

## *Cyclisations radicalaires aromatiques et hétéroaromatiques*

Outre les réactions de cyclisation sur des oléfines, il est possible de réaliser la même séquence sur des noyaux (hétéro-)aromatiques, permettant ainsi d'accéder à une grande variété de substrats (hétéro-)aromatiques polycycliques, dont quelques exemples sont donnés ci-dessous.

La formation de cycles à 5 chaînons donne accès par exemple aux indolines[80,81], aux indanes[80], aux azaindolines[82] et aux γ-spirolactones[83] (avec dans ce cas une déaromatisation du noyau furane) *(cf.* schéma II-24).



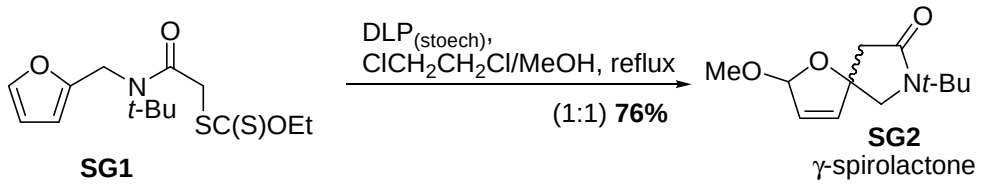



***Schéma II-24*** *: Exemples de cyclisations radicalaires aromatiques avec formation de cycle à 5 chaînons*

La formation de cycles à 6 chaînons donne accès par exemple aux tétralones[84,85], aux 2-aminotétralines[86] et à des systèmes tricycliques[87] *(cf.* schéma II-25).

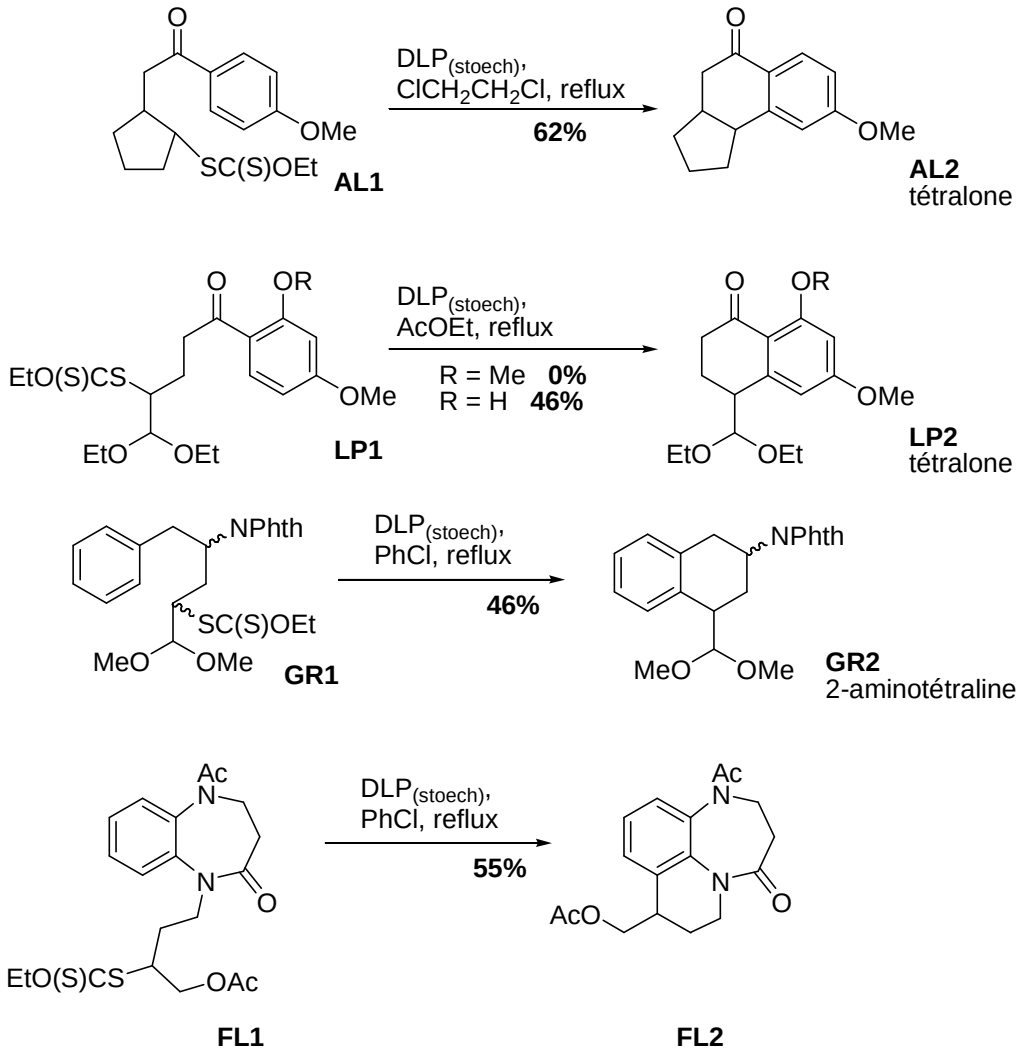



***Schéma II-25*** *: Exemples de cyclisations radicalaires aromatiques avec formation de cycle à 6 chaînons*

Lors de la formation de cycle(s) à 6 chaînons, il faut noter l'importance de la conformation de la molécule lors de l'étape de cyclisation pour avoir de bons rendements. Ainsi lors de travaux récents menés au laboratoire par le docteur Laurent Petit[85], il a été constaté que le groupe méthoxy du précurseur **LP1** empêchait la chaîne d'adopter une conformation correcte lors de l'étape de transition, et en conséquence le produit attendu **LP2** n'était pas obtenu. A contrario, si

le groupe méthoxy est remplacé par un groupe hydroxy, une liaison hydrogène peut s'établir avec la cétone proche, permettant ainsi une meilleure orientation de la chaîne et donc l'obtention du produit de cyclisation attendu.

La formation de cycles à 7 chaînons donne accès par exemple aux 5-arylpipéridin-2-ones[88] et aux benzazépinones[89].

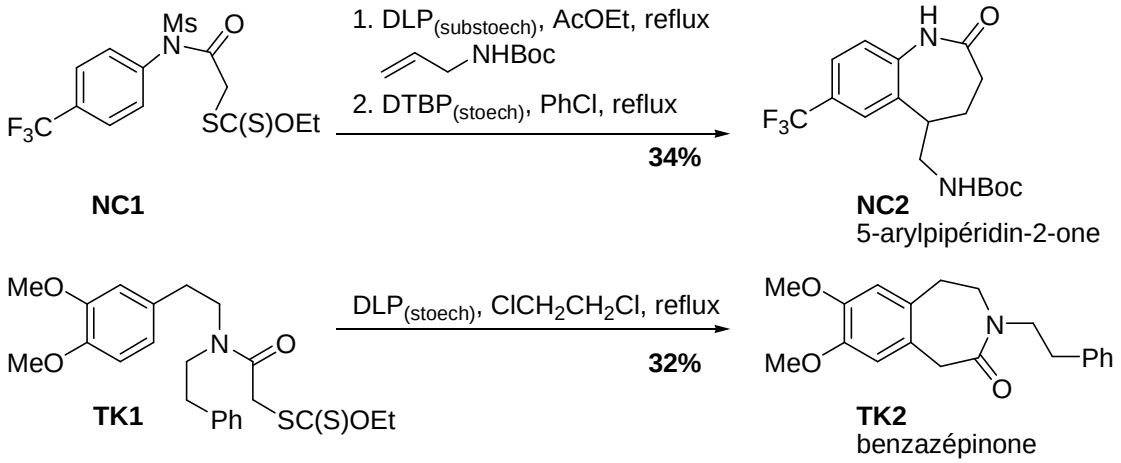



***Schéma II-26** : Exemples de cyclisations radicalaires aromatiques avec formation de cycle à 7chaînons*

Il est essentiel de remarquer que ces réactions de cyclisations radicalaires aromatiques ne procèdent pas par un mécanisme de propagation de chaîne (et *à fortiori* sans transfert de groupe), une quantité stœchiométrique d'initiateur est donc nécessaire, puisque celui-ci sert non seulement à initier la réaction, mais aussi à oxyder le radical obtenu après le cyclisation, afin de permettre la ré-aromatisation du noyau. Nous reviendrons plus en détail sur cet aspect plus loin dans ce manuscrit *(cf.* schéma IV-13).

### *Applications en synthèse totale*

De nombreuses applications en synthèse totale de produits naturels ont été développées au laboratoire ces dernières années, concernant par exemple la colchicine[90], la pleuromutiline[73,77], la matrine[79], les 10-norparvulenone et *O*-méthylasparvenone[91], et plus récemment la (±)-fortucine[92] et la (±)-mersicarpine[93] *(cf.* schéma II-27).

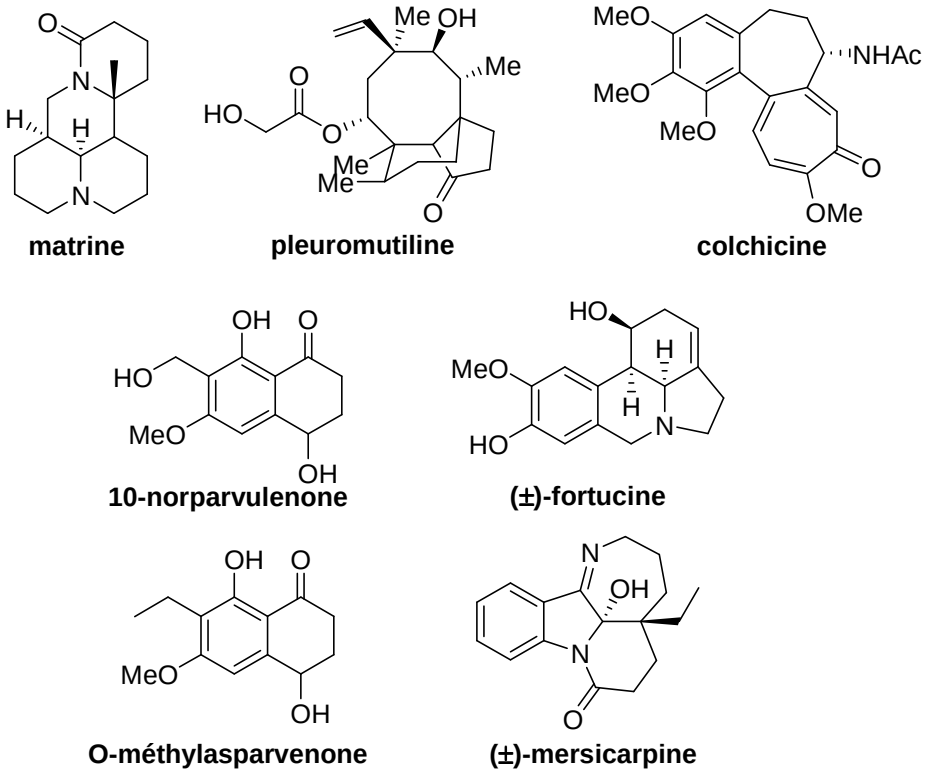



***Schéma II-27** : Applications en synthèse totale*[90,73,77,75,91-93]

L'exemple de la (±)-fortucine est particulièrement intéressant dans la mesure où cette structure a été proposée une première fois en 1987 par une équipe russe[94], suite à l'extraction à partir des feuilles du Narcissus fortune d'un nouvel alcaloïde de type lycorine[95], puis une seconde fois en 1995 par un groupe catalan[96] suite à l'extraction d'un composé issu de bulbes de *Crinum kirkii*, une plante herbacée des prairies d'Afrique de l'Est. L'équipe catalane n'étant visiblement pas au courant du travail reporté par l'équipe russe, elle lui donna le nom de kirkine. Cependant, les données RMN des deux composés présentent des désaccords qui ne peuvent être expliqués simplement, même en prenant en considération que les spectres RMN ont été enregistrés dans des conditions différentes.

Les travaux menés au laboratoire par le docteur Aurélien Biéchy ont permis de lever l'ambiguïté structurale[92] et de conclure sur la structure de la kirkine *(cf.* schéma II-29). Ils s'appuient sur une étape-clé de cascade radicalaire, créant deux liaisons et deux cycles supplémentaires pour obtenir le composé tétracyclique **AB2**. La cascade permet de plus d'obtenir à la fois la bonne stéréosélectivité – *cis* – de la jonction de cycle, ainsi qu'une régiosélectivité majoritairement en faveur de la cyclisation en *para* du benzyle (la gêne stérique entre le groupe benzyloxy et l'acétal rendant la cyclisation en *ortho* minoritaire). Le docteur Biéchy a ainsi pu prouver que la (±)-fortucine et la kikrine différaient par la position de la double liaison carbone-carbone.

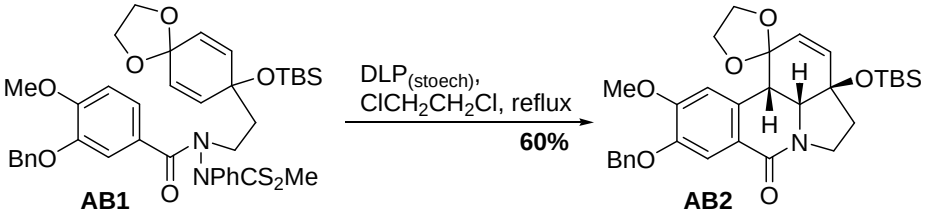



***Schéma II-28*** *: Etape clé de la synthèse totale de la (±)-fortucine*[92]

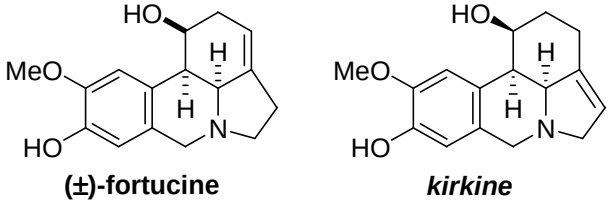



***Schéma II-29*** *: Structures de la (±)-fortucine et de la kirkine*[92]

## *Transformations du groupement xanthate par voie radicalaire*

La présence de la fonction xanthate sur les produits des réactions vues précédemment est une propriété intrinsèque de la chimie radicalaire par transfert de groupe. C'est à la fois un avantage – de par la possibilité de réaliser d'autres réactions radicalaires par la suite – mais aussi un inconvénient – dans la mesure où la fonction est rarement désirée sur le produit final. Pour cela un certain nombre de solutions existe pour éliminer, échanger ou transformer cette fonction, soit *via* des réactions radicalaires, soit *via* des réactions ioniques.

- Par réduction[97]

La première et la plus simple des transformations est la réduction de la fonction xanthate par voie radicalaire. Elle est réalisable par une méthodologie simple, qui ne fait appel à aucun hydrure métallique. Le composé est traité dans des conditions radicalaires dans l'*iso*-propanol, auquel le radical issu du xanthate vient arracher le proton tertiaire[97]. Le radical 2-hydroxypropyle dismute en grande partie pour donner une molécule d'acétone et une d'isopropanol. Il n'y a donc pas de mécanisme de propagation de chaîne et une quantité stœchiométrique d'initiateur est requise.

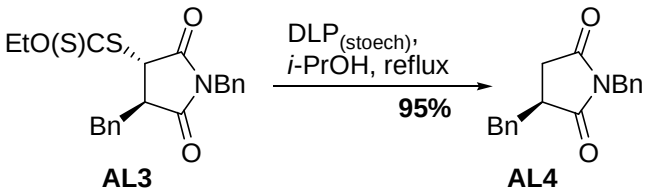



***Schéma II-30*** *: Réduction d'un xanthate par l'isopropanol*[97]

- Par échange par un bromure[98] ou un azoture[99]

Au-delà de la simple réduction, la fonction xanthate peut être plus utilement remplacée par une fonction permettant de nouvelles fonctionnalisations. Il peut s'agir par exemple d'un échange par un brome ou un azoture.

Dans le cas d'un brome[98], le xanthate est traité dans des conditions radicalaires par une source adéquate de brome comme du 2-bromo-2-méthylpropanoate *(cf.* schéma II-31). Le radical issu du xanthate vient arracher l'atome de brome, générant un radical 2-méthylpropanoate particulièrement stable, incapable de propager la chaîne. Une quantité stœchiométrique d'initiateur est requise.

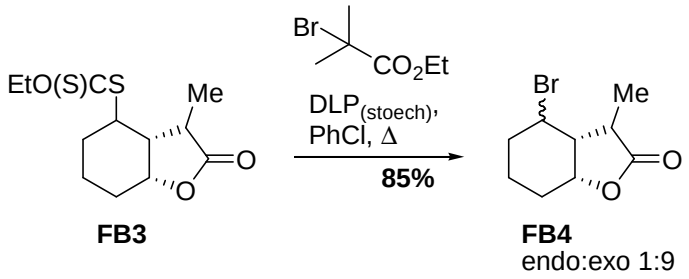



***Schéma II-31** : Echange de la fonction xanthate par un atome de brome*[98]

Dans le cas d'un azoture, la méthode développée par Renaud et *al.*[99] consiste à traiter le xanthate dans des conditions radicalaires par de l'azoture d'éthylsulfone *(cf.* schéma II-32).

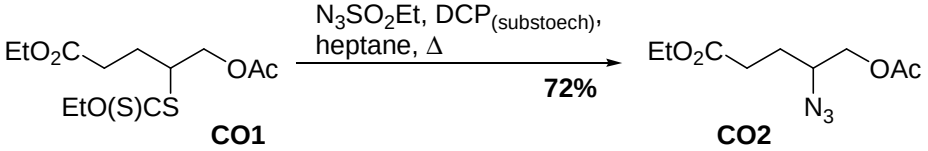



***Schéma II-32** : Echange de la fonction xanthate par un azoture*[99]

- Par transformation en thioéthers aromatiques[100]

Les synthèses de thioéthers sont des réactions importantes, puisqu'elles donnent accès par la suite à la chimie des sulfoxides et des sulfones. De nombreuses méthodes existent pour accéder aux thioéthers aromatiques, que ce soit par voie ionique (*via* une substitution nucléophile aromatique $S_NAr$ directe) ou par voie métallo-catalysée (*via* l'utilisation de palladium[101], de cuivre ou de nickel). À partir d'une fonction xanthate, la synthèse la plus classique se fait en deux étapes, à savoir l'aminolyse du xanthate en thiol par l'éthylènediamine suivie de l'arylation du thiolate obtenu par l'une des méthodes précédentes. Cette voie a déjà fait ses preuves[40], mais elle nécessite d'avoir un halogénure d'aryle suffisamment activé.

Une autre méthode, fondée sur la chimie radicalaire, a récemment été mise au point au laboratoire[100] *(cf.* schéma II-33). Elle permet la transformation de la fonction xanthate en thioéther d'*ortho*-chlorophényle en une seule étape, à l'aide de disulfure d'*ortho*-chlorophényle. Les produits formés peuvent par la suite être oxydés en sulfoxydes pour par exemple subir une élimination et fournir des alcènes. Les résultats ont été particulièrement bons pour la formation de motifs vinylsilanes.

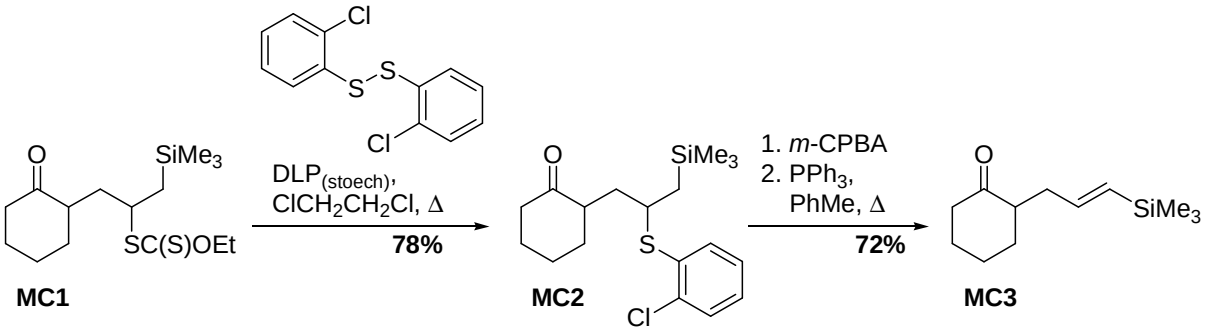



***Schéma II-33*** *: Echange de la fonction xanthate par un thioéther arylique et exemple de fonctionnalisation en vinylsilane*[100]

- Allylations et vinylations[102-106]

Une autre série de transformations fondées sur une séquence radicalaire d'addition-fragmentation permet l'échange de la fonction xanthate d'un substrat avec un groupement allyle[102,105] ou vinyle[103] de la sulfone correspondante *(cf.* schéma II-34). Suite à la réaction d'addition, le radical engendré n'attaque pas la fonction xanthate d'une molécule de départ, mais va réaliser la β-fragmentation de la sulfone, engendrant des radicaux sulfonyles. Ces radicaux vont eux-mêmes fragmenter pour générer des radicaux secondaires ou primaires, qui vont permettre la propagation de la chaîne radicalaire. L'initiateur n'est donc requis qu'en quantité sous-stœchiométrique.

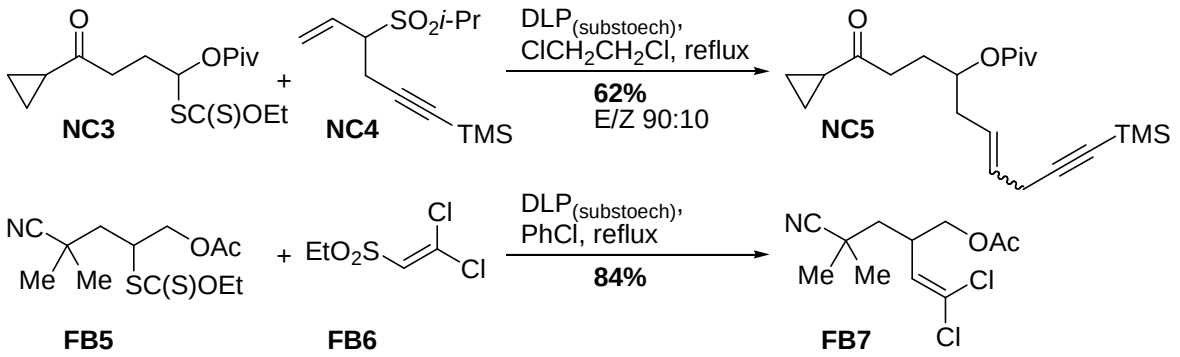



***Schéma II-34*** *: Exemples d'allylations*[102,105] *et de vinylations*[103] *radicalaires*

Il est aussi possible d'appliquer cette méthode à des époxydes vinyliques dans des conditions très douces fondées sur le couple triéthylborane / oxygène comme initiateur[104] *(cf.* schéma II-35).

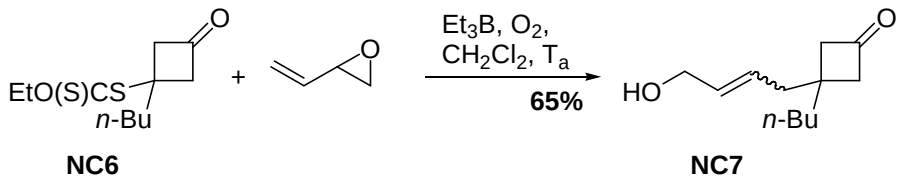



***Schéma II-35*** *: Exemple d'extension de la méthodologie aux époxydes vinyliques*[104]

Plus récemment, des travaux menés au laboratoire par le docteur Nicolas Charrier ont permis de développer une nouvelle méthodologie d'allylation radicalaire, qui s'appuie sur l'utilisation d'un éther de fluoropyridine allylique[106] *(cf.* schéma II-36). Suite à l'addition radicalaire, la *β*-fragmentation du xanthate obtenu génère un radical pyridyloxyle. Cependant, contrairement à l'exemple précédent des allylsulfones, ce radical ne permet pas – directement ou indirectement – la propagation de la chaîne radicalaire. La réaction a donc besoin d'une quantité stœchiométrique en initiateur pour être menée à bien.

L'avantage de cette méthode est qu'elle permet l'accès à des oléfines tri- ou tétra-substituées, difficiles d'accès par d'autres méthodes (en particulier *via* une réaction de Wittig classique).

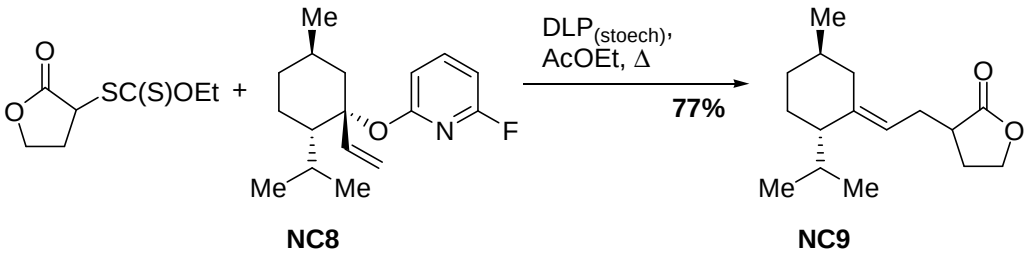



***Schéma II-36*** *: Exemple d'utilisation d'un éther de fluoropyridine allylique*[106]

## *Transformations du groupement xanthate par voie ionique*

- Par transformation en dihydrofuranes[107] et en diènes[108]

Les principales transformations par voie ionique s'appuient sur la chimie du soufre, et particulièrement de la fonction thiol. L'obtention de la fonction thiol à partir d'un xanthate se fait simplement, comme vu précédemment, *via* un traitement par de l'éthylènediamine. Outre les applications classiques de la fonction thiol, deux exemples particulièrement intéressants ont été développés au laboratoire dans le cas des 1,4-cétothiols, à savoir la transformation en diènes[108] et la synthèse de dihydrofuranes[107] *(cf.* schéma II-37).

- Dans le premier cas, le thiol **22** est transformé en thioéther aromatique puis en sulfoxyde **23** avant d'être traité dans les conditions de Pummerer, permettant un réarrangement sous forme du dihydrofurane **24**.

- Dans le second cas, le thiol **22** est traité en milieu acide pour cycliser sous forme de dihydrothiophène **25**. L'oxydation de ce dernier en sulfolène suivie d'une isomérisation avec extrusion de dioxyde du soufre permet l'obtention du diène **26**.

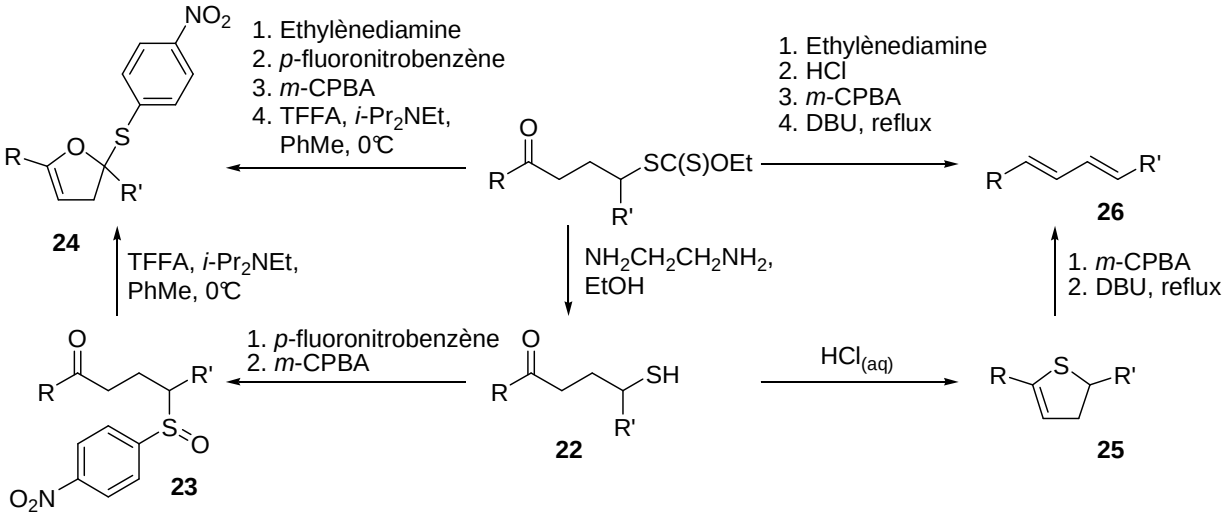



***Schéma II-37** : Synthèse de dihydrofuranes et de diènes à partir de 1,4-cétothiols*

- Préparation de thiénobenzothiopyranes[109,110]

Le passage par la fonction thiol n'est pas une nécessité, il est possible de réaliser des transformations complexes tout en s'appuyant directement sur la fonction xanthate. L'utilisation judicieuse des propriétés électrophiles de la fonction thiocarbonyle permet ainsi d'accéder aux thiéno[2,3,*b*]benzothiopyranes[109] *(cf.* schéma II-38). Le traitement en milieu basique du 1,4-cétoxanthate **PB1** permet l'attaque intramoléculaire de l'énolate **27** sur le thiocarbonyle pour former le thiolate **28**. Ce dernier, au lieu d'éliminer le groupe éthanolate, va substituer le fluor *ortho*-aromatique, conduisant à l'intermédiaire **29** puis au thiéno[2,3,b]benzothiopyrane **PB2** après élimination d'une molécule d'éthanol. Ces résultats ont été récemment approfondis par le docteur Zafar[110].

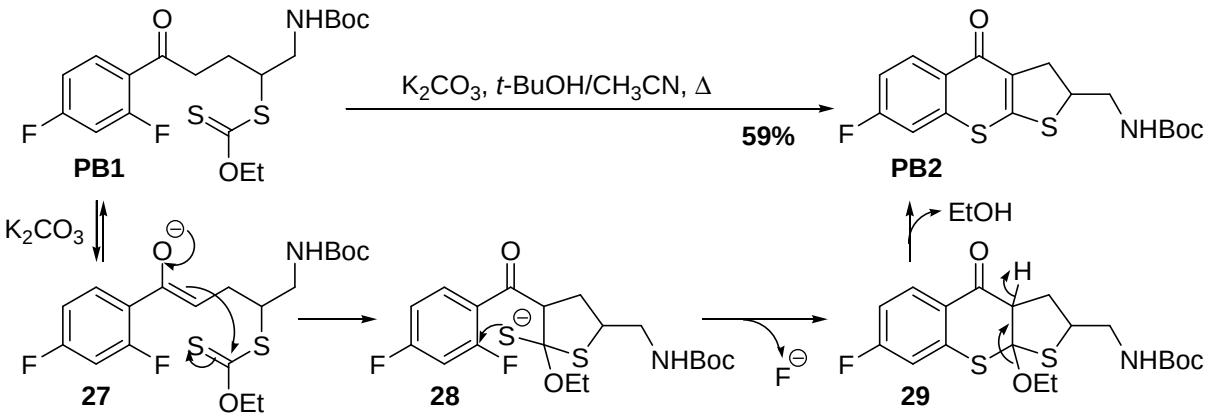



***Schéma II-38** : Synthèse de thiéno[2,3,b]benzothiopyrane[109]*

- Par transformation en dithiétanones[111] et formation de pyrroles

Des travaux menés récemment au laboratoire ont permis d'accéder à la fonction [1,3]dithiétanone[111], *via* des précurseurs ayant à la fois un groupe ester et un groupe xanthate portés par le même carbone *(cf.* schéma II-39). L'utilisation du chlorure de titane (IV) permet d'accentuer le caractère électrophile de la fonction ester de **GSJ1**, et autorise ainsi une attaque nucléophile du soufre du thiocarbonyle sur le carbone portant les deux groupes, conduisant à l'intermédiaire **31**. L'élimination de chlorure d'éthyle permet d'obtenir la [1,3]dithiétanone **GSJ2**.

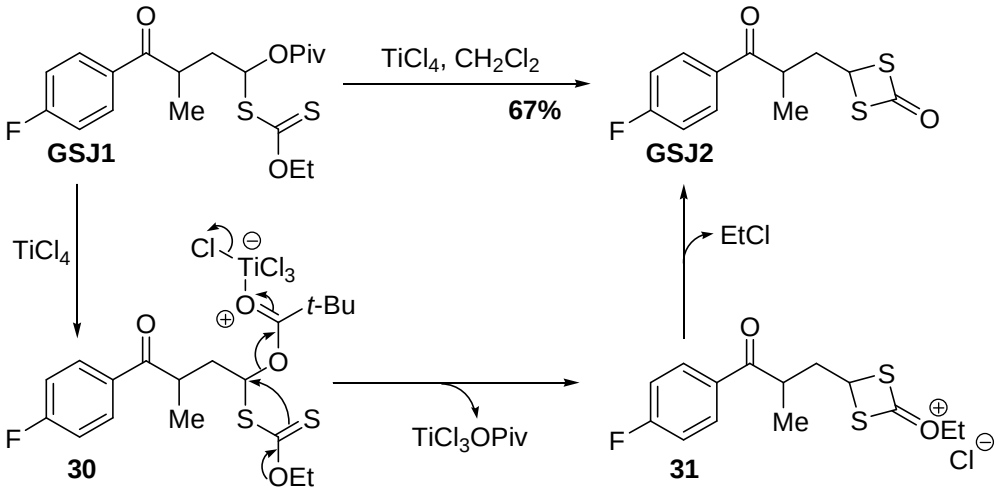



***Schéma II-39** : Synthèse d'une [1,3]dithiéthanone*

Cette fonction chimique n'a pour l'instant fait l'objet que d'investigations limitées. Il a par exemple été montré qu'elle est un excellent précurseur de pyrroles[111] *(cf.* schéma II-40).

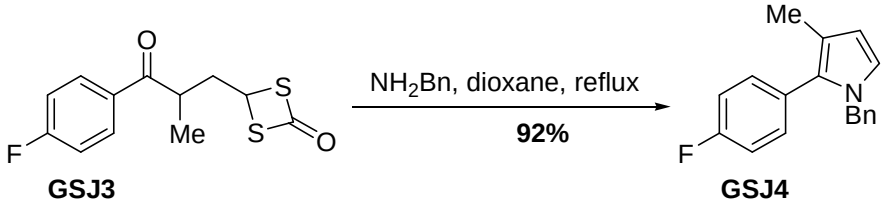



***Schéma II-40** : Synthèse d'un pyrrole à partir d'une* [1,3]*dithiéthanone*[111]

### e. Ouverture

Dans les chapitres suivants, nous présenterons les résultats de nouvelles études fondées sur cette chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe, et plus spécifiquement les applications des réactions de cyclisation radicalaire aromatique (formation d'oxindoles – partie II) et hétéro-aromatiques (cyclisation sur des hétérocycles mono-azotés – partie III – et bis-azotés – partie IV).

# Partie II

# Synthèse d'oxindoles
# par chimie radicalaires des xanthates

# Chapitre III Méthodes de synthèse d'oxindoles

## 1. Le noyau oxindole

### a. Présentation & applications

Le noyau indolone est un noyau hétéro-aromatique bicyclique, composé d'un benzène accolé à un lactame à 5 chaînons. L'indol-2-one, ou « oxindole », est le dérivé du noyau indole oxydé en position 2, ce qui revient au cas où l'azote du lactame est directement en alpha du benzène.

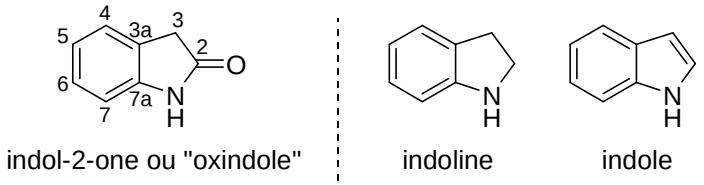



***Schéma III-1*** *: Le noyau indol-2-one ou « oxindole », et les noyaux indoline et indole*

L'oxindole est un noyau présent dans de très nombreuses structures, aussi bien dans des composés pharmaceutiques que dans des produits naturels. C'est entre autre le cas de molécules comme les spirotryprostatines A et B, dont la synthèse totale a été réalisée par Danishefsky *et al.*[112] en 1999, la (-)-horsfiline et la (+)-alstonisine pour n'en citer que quelques-unes parmi les plus connues.

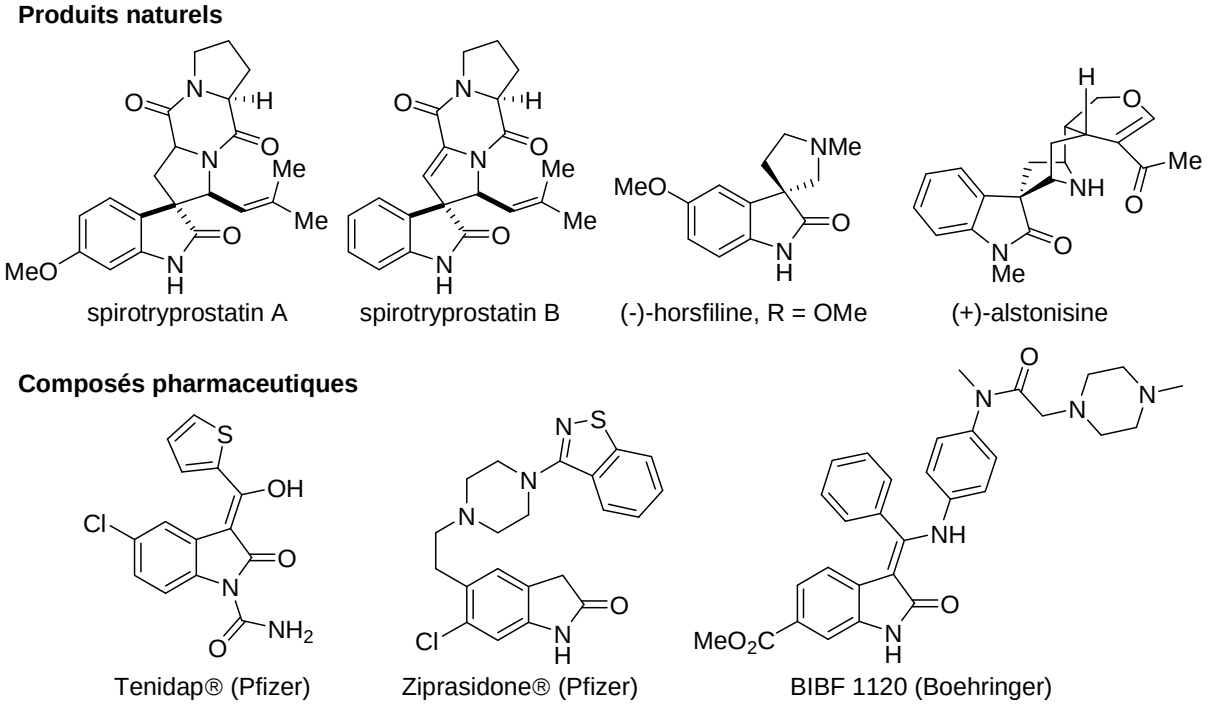



***Schéma III-2*** *: Présence du noyau oxindole dans des produits naturels et des composés pharmaceutiques*

En chimie médicinale, le noyau oxindole est présent dans des composés ayant des propriétés biologiques de type inhibiteur de protéine kinase[113,114], inhibiteur de phosphodiesterase[115], d'agent antirhumatismal[116] (comme le Tenidap® de Pfizer qui a été un « lead », finalement abandonné), de type antagoniste des récepteurs 5-$HT_{2A}$ et 5-$HT_{2C}$ de la dopamine (comme le Ziprasidone® de Pfizer[117] qui a une activité antipsychotique), et d'agent inhibiteur de l'angiokinase[118] (comme le composé BIBF 1120 de Boehringer actuellement en essais cliniques) *(cf.* schéma III-2).

### b. Voies de synthèse

De part l'importance de ce noyau, de très nombreuses voies de synthèse ont été proposées. Six grandes possibilités existent, et nous allons les présenter plus en détail dans les paragraphes qui suivent :

- Synthèse à partir d'un noyau hétéro-aromatique préformé
- Synthèse par formation de la liaison azote – carbonyl (liaison a)
- Synthèse par formation simultanée des liaisons azote-carbonyle (liaison a) et carbone $C^3$ – carbone $C^{3a}$ (liaison c)
- Synthèse par formation de la liaison azote – carbone $C^{7a}$ (liaison b)
- Synthèse par formation de la liaison carbone $C^3$ – carbone $C^{3a}$ (liaison c)
- Synthèse par formation de la liaison carbone $C^3$ – carbonyl (liaison d)

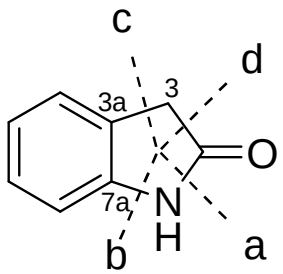



***Schéma III-3** : Voies de synthèse du noyau oxindole*

## 2. Synthèse à partir d'un noyau hétéro-aromatique préformé

Il existe principalement trois noyaux à partir desquels on peut obtenir un oxindole par interconversion : il s'agit des indoles, des isatines et des indol-3-ones *(cf.* schéma III-4).

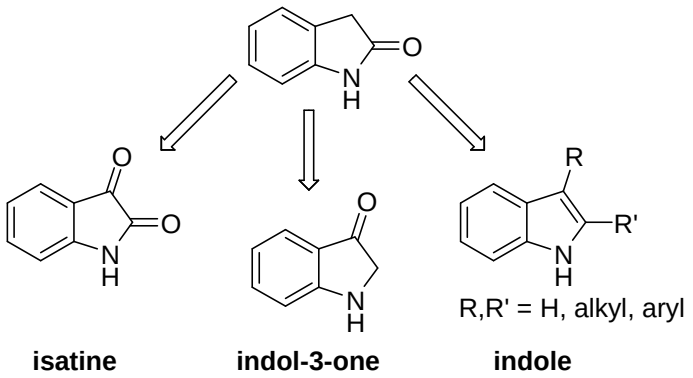



***Schéma III-4*** *: Voies de synthèse à partir d'un noyau aromatique préformé*

### a. À partir d'une isatine

Le noyau oxindole peut être obtenu à partir d'une isatine via une réaction de réduction, par exemple par une hydrogénation catalytique[119] ou par une réaction de wolf-kishner[120-122] *(cf.* schéma III-5).

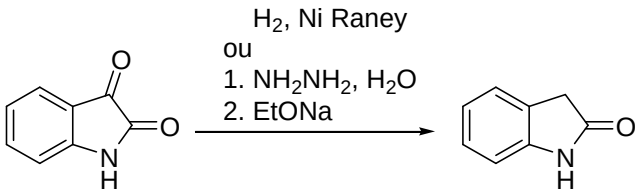



***Schéma III-5*** *: Exemples de synthèse d'oxindoles à partir d'une isatine*

### b. À partir d'une indol-3-one

Une autre possibilité est de partir d'indol-3-ones. Ces composés sont facilement accessibles, *via* l'oxydation d'indoles ou d'indolines. Ils sont par la suite convertibles en oxindoles *via* une réaction domino « OIC » d'Olefination/Isomerisation/Réarrangement de Claisen. Ainsi Kawasaki *et al.*[123] ont utilisé cette approche dans la synthèse totale des (-)-flustramines A/B et (-)-flustramides A/B *(cf.* schéma III-6). L'indol-3-one **TK1** est bromée puis substituée par un alcool portant une oléfine pour donner **TK2**. La cétone est alors transformée en oléfine par une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons avec du cyanomethylphosphonate pour donner **1**. La base présente pour l'oléfination permet du même coup l'isomérisation de l'indolone **1** en indole **2** suivie d'un réarrangement stéréosélectif de Claisen conduisant à l'oxindole **TK3** avec un bon rendement de 70% et un excellent excès énantiomérique de 98%.

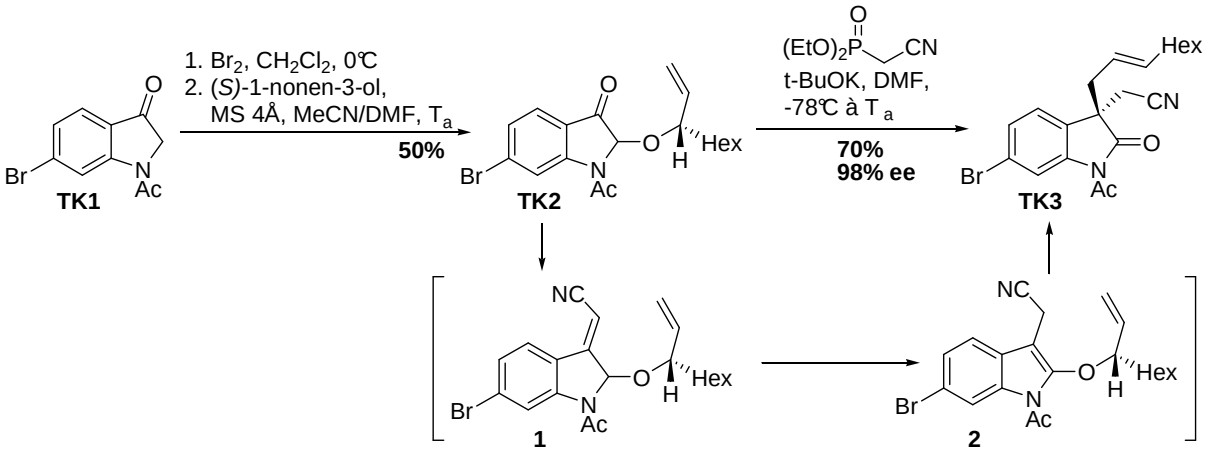



***Schéma III-6*** *: Exemples de synthèse d'oxindoles à partir d'indol-3-ones*[123]

## c. À partir d'un indole

Un oxindole peut aussi être obtenu par oxydation d'un indole, mais *via* une procédure en plusieurs étapes, car l'oxydation directe se fait généralement en position 3, riche en électrons, et conduit à l'isatine et non à l'oxindole[124]. Un exemple est la préparation « one-pot » de l'oxindole protégé **EV2** par Vazquez *et al.*[124] , réutilisée par la suite dans la synthèse du noyau de la welwitindolinone par Shea *et al.*[125] *(cf.* schéma III-7). L'indole **EV1** est d'abord converti en borate, puis hydrolysé en acide boronique et enfin oxydé en alcool par de l'oxone, conduisant au carbonyle **EV2** par tautomérie.

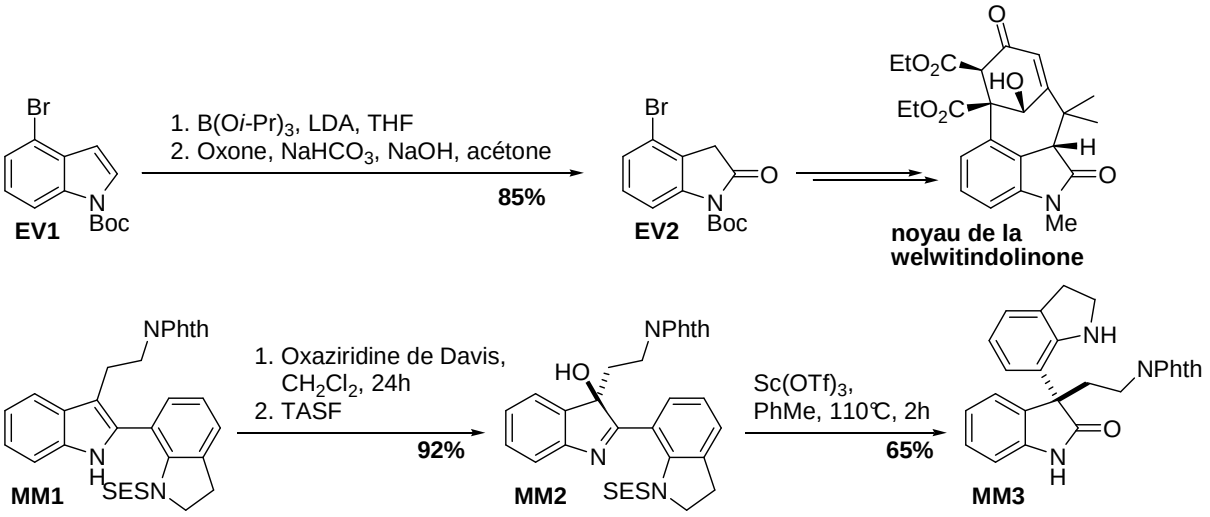



***Schéma III-7*** *: Exemples de synthèses d'oxindoles à partir d'indoles*[124-126]

Cette réaction d'oxydation est aussi possible au départ d'indoles 2,3-disubstitutés et conduit alors à des oxindoles 3,3-disubstitués[120] *(cf.* schéma III-7). Comme remarqué ci-avant, l'oxydation a alors lieu en position 3 et l'oxindole n'est obtenu qu'après une étape supplémentaire de réarrangement / migration. Ainsi Movassaghi *et al.*[126] ont récemment developpé une méthodologie d'oxydation / réarrangement stéréoselectif de dérivés indoles 2,3-disubstitués

fonctionnalisés par un groupe aryle en position 2 *(cf.* schéma III-6). Après une oxydation de l'indole **MM1** par l'oxaziridine de Davis[127], le composé **MM2** est traité par du triflate de scandium, provoquant le réarrangement vers l'oxindole **MM3**.

Kozlowski *et al.*[128] ont proposé une approche similaire à celle présentée ci-avant sur les indol-3-ones, fondée sur un réarrangement de Claisen, mais *via* une catalyse organométallique asymétrique au palladium. Ainsi le précurseur allylvinyl éther **MK2**, dont la construction se fait simplement à partir de **MK1**, permet d'obtenir l'oxindole **MK3** avec une conversion de 100% et de très bons excès énantiomériques *(cf.* schéma III-8).

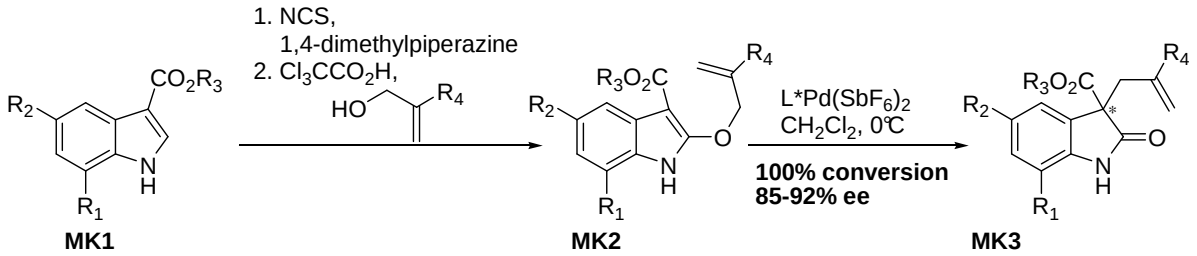



***Schéma III-8*** *: Exemple de synthèse d'oxindoles à partir d'indoles par catalyse asymétrique*[128]

# 3. Synthèse par formation de la liaison a

## a. À partir de dérivés d'acide *o*-aminophényle acétique

Une des approches les plus simples aux oxindoles est la réaction de lactamisation d'un dérivé possédant en position ortho à la fois un groupe amino et un acide carboxylique (ou équivalent : un ester, un amide ou un chlorure d'acyle). Le plus souvent, le groupe amino en question est protégé au cours de la synthèse sous forme d'un groupe nitro, qui n'est réduit que lorsque la cyclisation est désirée.

Ainsi Palmisano *et al.*[129] ont developpé une nouvelle approche asymétrique de la (-)-horsfiline *via* une réaction de cycloaddition d'un ylure d'azométhine suivie d'une séquence de réduction / lactamisation (cf schéma III-9). L'ylure de *N*-azométhine est généré par décomposition thermique selon la méthode développée par Tsuge *et al.*[130], où la *N*-méthylglycine (ou sarcosine) est chauffée à reflux dans le toluène anhydre en présence de paraformaldéhyde. Cet ylure s'additionne sur l'oléfine **GP1** de façon stéréocontrôlée grâce au groupe chiral R* porté par l'ester pour donner le nitroaromatique **GP2**, qui n'a alors plus qu'à être réduit par hydrogénation catalytique sur palladium/charbon pour donner l'aniline correspondante. Celle-ci cyclise alors avec l'ester sous forme de lactame pour finalement former la (-)-horsfiline.

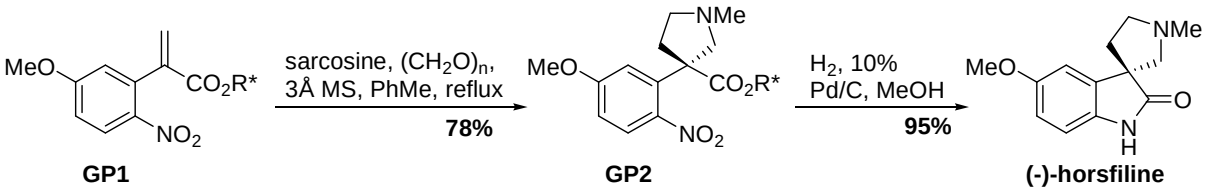
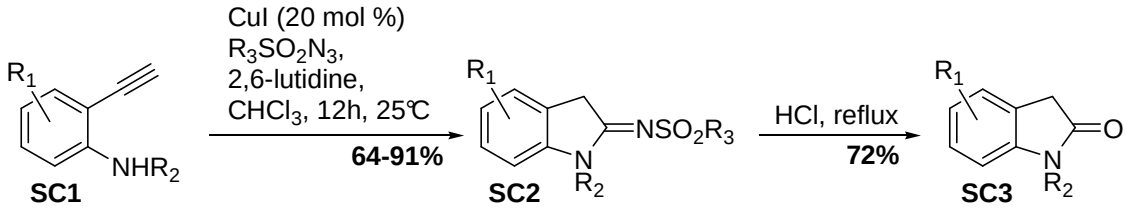



***Schéma III-9** : Synthèse asymétrique de la (-)-horsfiline via une réduction / lactimisation*[129]

### b. À partir de 2-éthynylanilines

Il est possible de former la liaison amide en utilisant d'autres accepteurs électrophiles qu'un équivalent d'acide carboxylique. Ainsi Yoo et Chang[131] ont développé une méthode fondée sur l'utilisation de 2-éthynylanilines **SC1** activées par une catalyse au cuivre en présence d'un azoture de sulfonyle. Les indolines **SC2** obtenues peuvent être converties soit en analogues d'isatine par l'utilisation de CAN, soit en oxindoles **SC3** par un simple traitement acide *(cf.* schéma III-10).




$R_1$ = cyano, ester
$R_2$ = alkyl, aryl

***Schéma III-10** : Synthèse d'oxindoles par cyclisation catalysée au cuivre de 2-éthynylanilines*[131]

## 4. Synthèse par formation simultanée des liaisons a et c

La synthèse d'oxindoles *via* la formation simultanée des liaisons a et c repose le plus souvent sur des réarrangements sigmatropiques σ[3,3]. Il s'agit de réactions historiques dans la mesure où certaines ont été parmi les premières à permettre l'obtention d'oxindoles.

### a. Réaction de Hinsberg

La méthode de Hinsberg[132-136] repose sur la réaction entre une aniline mono-susbstitutée **OH1** et du bisulfite de glyoxal pour former l'indole **OH2,** qui permet d'obtenir après hydrolyse acide l'oxindole **OH3** *(cf.* schéma III-11).

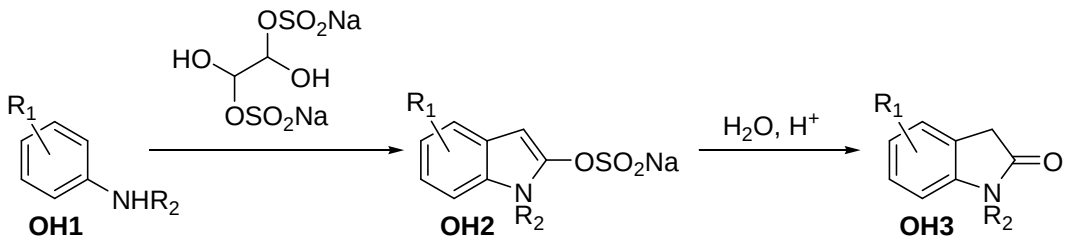



***Schéma III-11** : Synthèse d'oxindoles par la réaction d'Hinsberg*[132-136]

### b. Réaction de Brunner

La réaction de Brunner[137] est une variation de la réaction d'indolisation de Fisher. Un exemple d'application est la synthèse totale par Hermecz *et al.*[138,139] du SR-121463, un antagoniste du recepteur 2 de la vasopressine[a] *(cf.* schéma III-12). La réaction consiste tout d'abord à former le sel de lithium **3**/**4** de la cyclohexylcarbohydrazide **IH1** avec du *n*-butyllithium, puis à chauffer l'intermédiaire à haute température (180°C) dans la tétraline pour déclencher un réarrangement sigmatropique σ[3,3] donnant l'intermédiaire **5** qui cyclise pour donner **6**, conduisant après hydrolyse finale à l'oxindole **IH2**.

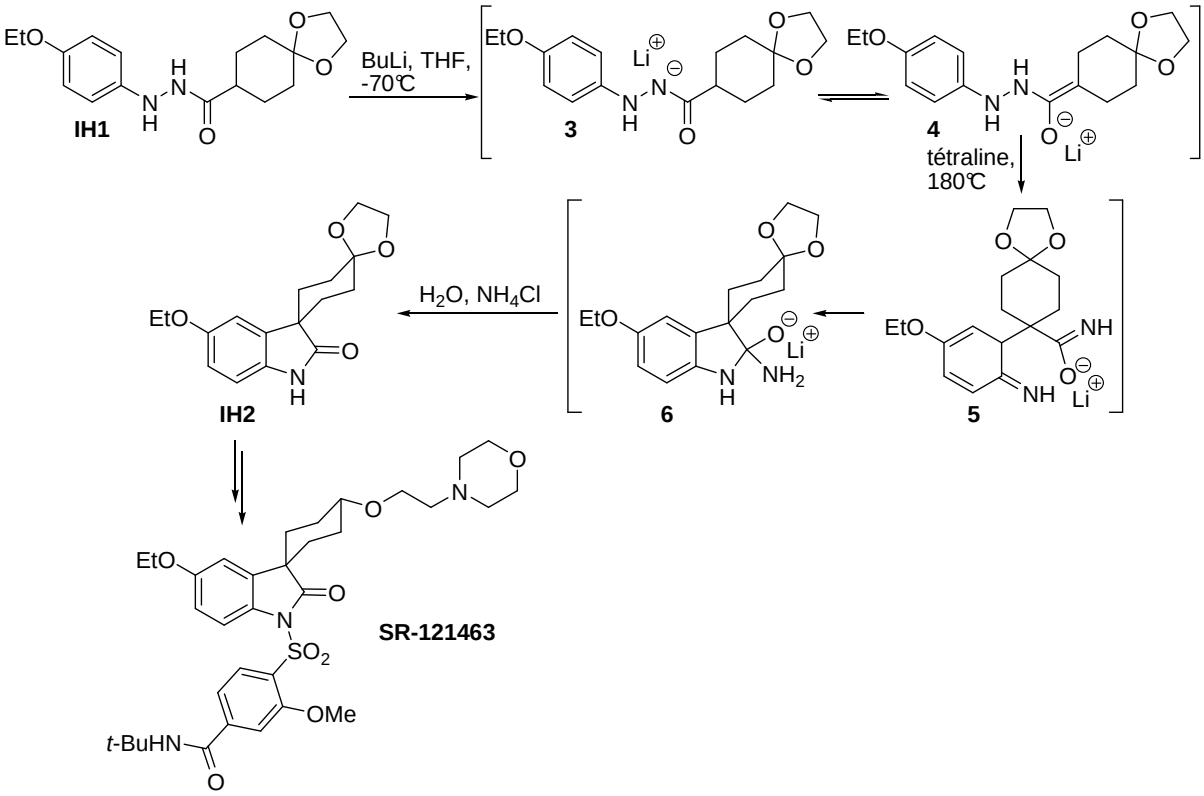



***Schéma III-12** : Synthèse d'oxindoles par la réaction de Brunner*[138,139]

Des variantes de cette réaction ont été developpées par la suite. Ainsi Baldwin *et al.*[140] ont récemment utilisé des phénylhydroxylamines N,O-diacétylées **SB1** à la place de phénylhydrazides *(cf.* schéma III-13). Ces composés se préparent simplement par couplage d'acide phénylhydroxamique et d'acide carboxylique à l'aide de DCC. L'avantage majeur, outre les rendements nettement améliorés, est que le réarrangement sigmatropique ne se fait plus à 180°C mais à -78°C, rendant cette méthode applicable à des synthèses de composés plus sensibles.

[a] La vasopressine, ou hormone antidiurétique est une hormone peptidique cyclique. Elle a principalement un rôle antidiurétique au niveau du rein, où elle provoque une réabsorption d'eau lors d'une déshydratation corporelle.

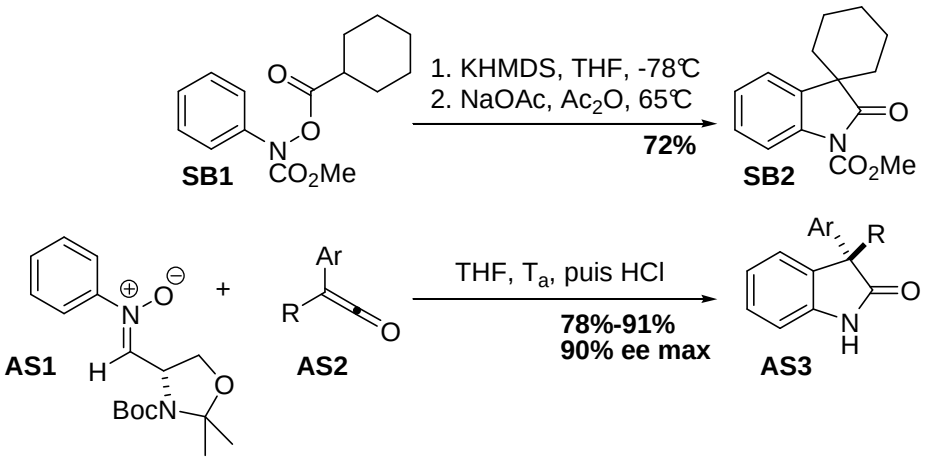



***Schéma III-13** : Variantes de la réaction de Brunner par Baldwin*[140] *et Smith*[141]

Smith *et al.*[141] ont pour leur part développé une variante asymétrique non organométallique de la réaction, fondée sur l'utilisation de *N*-aryl nitrones portant un groupe chiral et de cétènes disubstitués non symétriques *(cf.* schéma III-13). L'addition de la nitrone **AS1** sur le cétène **AS2**, suivie d'un réarrangement sigmatropique σ[3,3] permet d'obtenir les oxindoles 3,3-disubstitués **AS3** avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques.

### c. Réaction de Gassman

La réaction de Gassman[142,143] est une méthode qui permet d'accéder aux indoles, aux anilines ortho-alkylées, mais également aux oxindoles. C'est une synthèse « one-pot » en trois étapes *(cf.* schéma III-14).

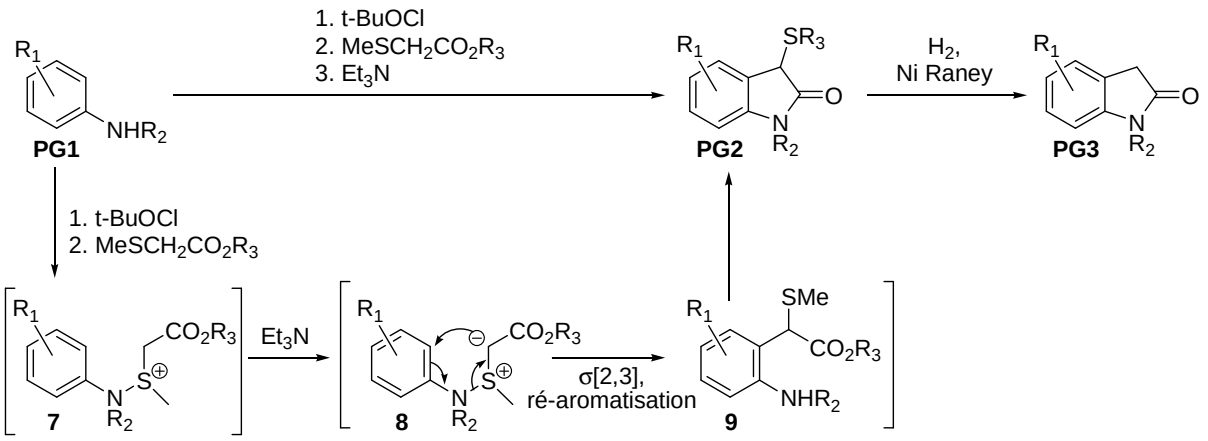



***Schéma III-14** : Synthèse d'oxindoles par la réaction de Gassman*[142,143]

Elle débute par l'oxydation d'une aniline **PG1** en *N*-chloroaniline, généralement *via* l'utilisation d'hypochlorite de *tert*-butyle, qui est ensuite transformée en sel d'azasulfonium **7** par réaction avec un β-sulfure d'ester. L'intermédiaire obtenu est alors traité par une base comme la triéthylamine, ce qui provoque un réarrangement sigmatropique de type Sommelet-Hauser σ[2,3] suivi d'une ré-

aromatisation pour donner **9**. Une lactamisation conduit finalement à l'oxindole **PG2**. Cette synthèse est le plus souvent suivie d'une quatrième étape de désulfuration réductrice par du nickel de Raney pour conduire à l'oxindole désulfuré **PG3**. Cette synthèse se prête particulièrement bien à la chimie combinatoire sur support solide, le groupe sulfure sert alors de lien avec la matrice de support[144].

## 5. Synthèse par formation de la liaison b

### a. Réaction de Goldberg intramoléculaire

La synthèse d'oxindoles par création de la liaison b correspond formellement à une réaction d'arylation par un amide. Kametani *et al.*[145] ont développé *(cf.* schéma III-15) une version intramoléculaire de la réaction de Goldberg[146], i.e. une réaction entre un amide et un halogénure d'aryle, fondée sur une catalyse au cuivre en milieu basique. Cependant les conditions de la réaction de Goldberg sont relativement dures, et les résultats de Kametani sont relativement limités, à la fois en terme de rendement et de fonctionnalisation.

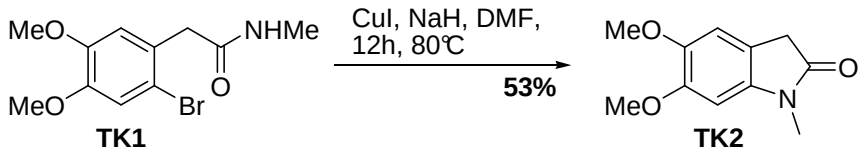



***Schéma III-15*** *: Formation d'oxindoles par réaction de Goldberg intramoléculaire*[145]

### b. Extension de la réaction de couplage de Buchwald-Hartwig

Plus récemment Turner *et al.*[147] ont utilisé les conditions de deuxième génération de la réaction de couplage de Buchwald-Hartwig entre une amine et un aryle, pour réaliser des oxindoles. L'iodure de cuivre de la réaction de Goldberg est ainsi remplacé par de l'acétate de palladium. Cette méthode permet d'avoir de meilleurs rendements et plus de lattitude de fonctionnalisation que la méthode de Kametani.

Une extension intéressante a été proposée par Zhu *et al.*[148] et combine au couplage au palladium une réaction multicomposants d'Ugi, qui permet un accès rapide et varié aux précurseurs de type acide phénylacétique *ortho*-halogéné *(cf.* schéma III-16).

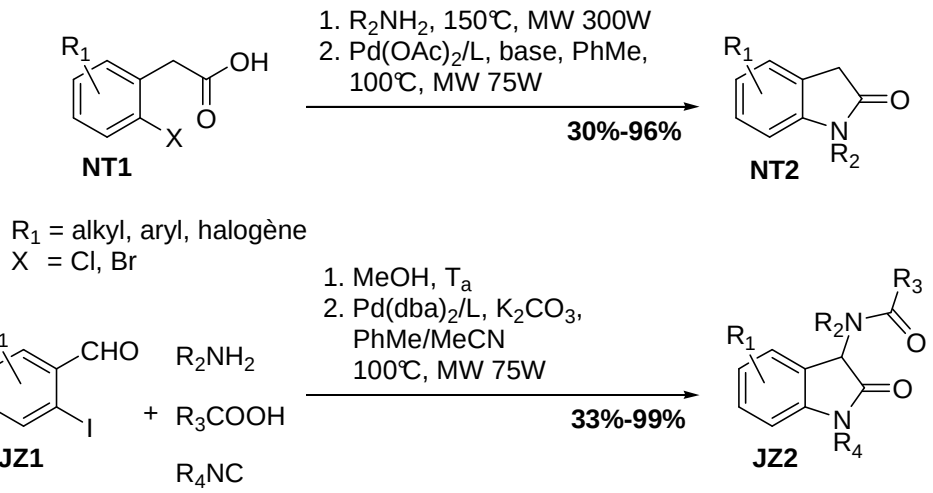



***Schéma III-16*** *: Formation d'oxindoles par la réaction de couplage de Buchwald-Hartwig*[147] *et extention par combinaison avec une réaction d'Ugi*[148]

## 6. Synthèse par formation de la liaison c

La synthèse d'oxindoles par formation de la liaison c est sans doute l'approche comportant le plus de méthodologies disponibles et où le plus de travaux de recherches ont été effectués. Quatre méthodes principales existent : la réaction de Stollé (i.e. de Friedel-Crafts intramoléculaire), la réaction de Heck intramoléculaire, avec ses très nombreuses variantes, la réaction de Pummerer et enfin les réactions de cyclisation radicalaires.

### a. Réaction de Stollé (Friedel-Crafts)

La réaction de Stollé[149-154] est la variante intramoléculaire de la réaction de Friedel-Crafts, i.e. d'acylation par substitution électrophile aromatique catalysée par des acides de Lewis ($AlCl_3$, $SbF_5$, $SnCl_2$, ATPS, $TiCl_4$, etc.). De nombreuses procédures améliorées ont été developpées suite à sa découverte[155,156]. Elle se réalise le plus souvent à partir d'α-halogénoacétanilides[157] ou d'α-hydroxyacétanilides[158] *(cf.* schéma III-17), qui dans des conditions acides permettent la formation d'un carbocation qui va subir la $S_EAr$.

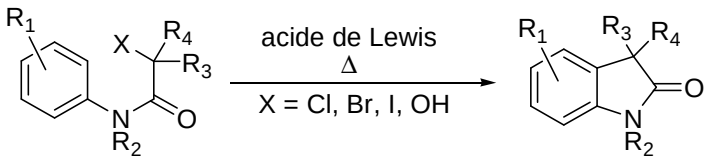



***Schéma III-17*** *: Réaction de Stollé, i.e. de Friedel-Crafts intramoléculaire*[149-154]

Cette réaction est encore largement utilisée de nos jours, mais avec des protocoles améliorés fondés sur des conditions plus douces. Ainsi la synthèse de divers 3-aryloxindoles **TL2** et **TL3** a été réalisée au laboratoire à partir de divers 2,2-diméthoxy arylacétanilides[159] et de chlorure de

titane ou de trifluorure de bore étherate *(cf.* schéma III-18). L'intérêt de la méthode repose sur la facilité de synthèse des précurseurs, à partir d'acide phénylacétique et de chlorure de thionyle.

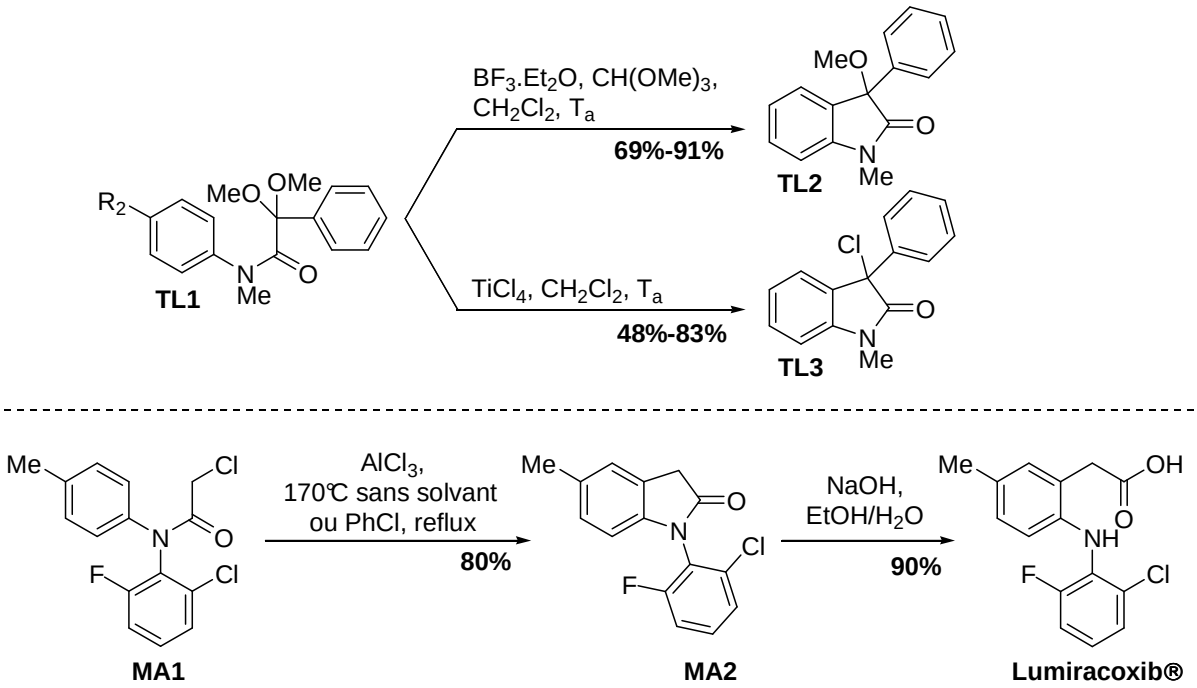



***Schéma III-18** : Applications récentes de la réaction de Stollé*[159,160]

La réaction de Stollé est aussi utilisée en chimie pharmaceutique, par exemple chez Novartis par Acemoglu *et al.*[160], où les *N*-aryloxindoles ainsi synthétisés sont d'utiles précurseurs de nombreux composés actifs de type acide phénylacétique, comme le Lumiracoxib®[a].

### b. Réaction de Heck intra-moléculaire

La riche chimie du palladium a fourni de très nombreuses applications pour la synthèse d'hétérocycles, et les oxindoles ne font pas exception. Nous détaillons ci-dessous les quatres principales approches.

#### *À partir d'énolates d'amides sur des halogénoaryles*

Les premiers travaux ont été réalisés par Hartwig *et al.*[161] en 1998 et concernent l'arylation intramoléculaire d'énolates d'amide sur des bromaryles *(cf.* schéma III-19). Des travaux supplémentaires ont permis de diminuer la quantité de catalyseur requis, d'améliorer les vitesses de catalyse, d'étendre la méthode aux chloroaryles et d'obtenir des premiers résultats de réactions asymétriques *via* l'utilisation de ligands asymétriques de type carbène[162].

[a] Le Lumiracoxib® est un anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibiteur sélectif de l'enzyme COX-2. A cause de nombreux problèmes de toxicité hépatique, il a été retiré de la vente de la plupart des pays où il avait été approuvé.

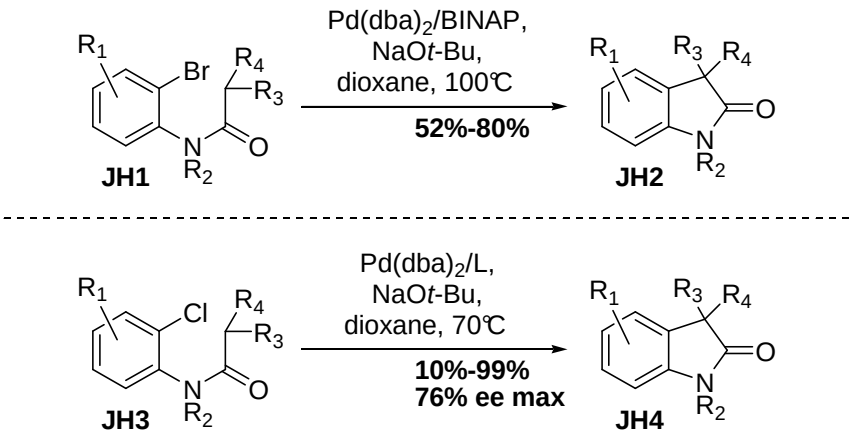



***Schéma III-19*** *: Réactions de couplage au palladium d'énolates d'amides sur des halogénoaryles*[161,162]

### *À partir d' α-halogénoamides sur des aryles*

Les travaux de Buchwald *et al.*[163] en 2003 sont fondés sur le même principe, mais échangent la position de l'halogène permettant d'initier la réaction, en le plaçant non sur l'aryle mais sur l'amide *(cf.* schéma III-20). Les conditions sont moins dures que celles précédemment utilisées par Hartwig : la base forte est remplaçée par de la simple triéthylamine, ce qui permet une meilleure tolérance en terme de groupes fonctionnels.

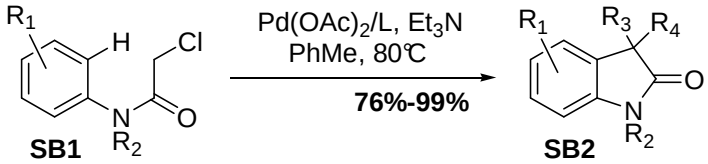



***Schéma III-20*** *: Réaction de Buchwald de couplage au palladium d' α-halogénoamides sur des aryles*[163]

Ces travaux menés par Hartwig et Buchwald sur la chimie du palladium ont posé les bases pour tout ce qui a été développé par la suite, et l'essentiel des améliorations apportées a concerné un point : simplifier voire se passer de groupes fonctionnels sur lesquels s'appuie normalement la catalyse (i.e. d'halogènes sur l'amide ou sur l'aryle en α de l'amide).

### *À partir d'un amide portant une insaturation*

Un premier exemple de simplification a été réalisé par Ueda *et al.*[164] qui a proposé de remplacer d'une part l'halogène par une insaturation à partir de laquelle la catalyse au palladium peut démarrer, et d'autre part la base par un oxydant. Cette méthode permet d'accéder directement à des 3-alkylidène oxindoles **SU2** *(cf.* schéma III-21). Une extension de cette méthodologie a été proposée par Zhu *et al.*[165] et repose sur une réaction domino, au départ cette fois-ci d'un alcyne **JZ1**, qui, *via* la catalyse au palladium, est d'abord transformé en alcène fonctionnalisé, avant d'être engagé dans la réaction de cyclisation conduisant à l'oxindole **JZ2** *(cf.* schéma III-21).

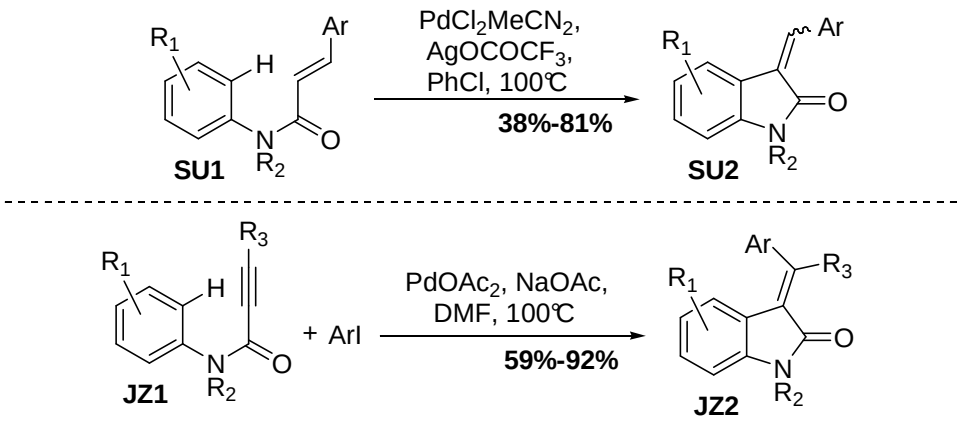



***Schéma III-21*** *: Réaction de couplage au palladium au départ d'amides portant une insaturation (alcène ou alcyne)*[164,165]

## *À partir d'un amide portant un groupe électro-attracteur*

Une extension a récemment été développée par Taylor *et al.*[166] et permet d'utiliser un groupe électro-attracteur (comme un ester, un cyano ou un phosphate) en lieu et place d'un halogène ou d'une insaturation, *via* une catalyse non pas au palladium, mais au cuivre *(cf.* schéma III-22). Les conditions ont de plus été améliorées par la suite pour se passer de conditions anhydres, puis de base forte, la réaction doit alors cependant s'effectuer à une température plus élevée[167].

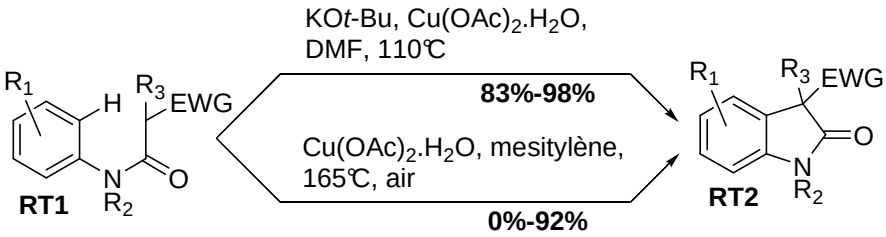



***Schéma III-22*** *: Réaction de couplage au cuivre au départ d'un amide portant groupe électro-attracteur*[166,167]

Des résultats similaires ont été publiés par Kündig *et al.*[168], où le groupe électro-attracteur est remplacé par un aryle. Kündig a de plus postulé que le mécanisme se fait par voie radicalaire, en citant les résultats précédemment obtenus au laboratoire sur la synthèse d'oxindoles[80] : l'anion généré **10** par la base forte au pied de l'amide est oxydé par le sel de cuivre, et c'est le radical obtenu **11** qui effectue la cyclisation. Le radical aryle résultant **12** est ensuite oxydé par le sel de cuivre et le carbocation obtenu **13** permet la réaromatisation du cycle par élimination d'un proton pour donner l'oxindole **PK2**.

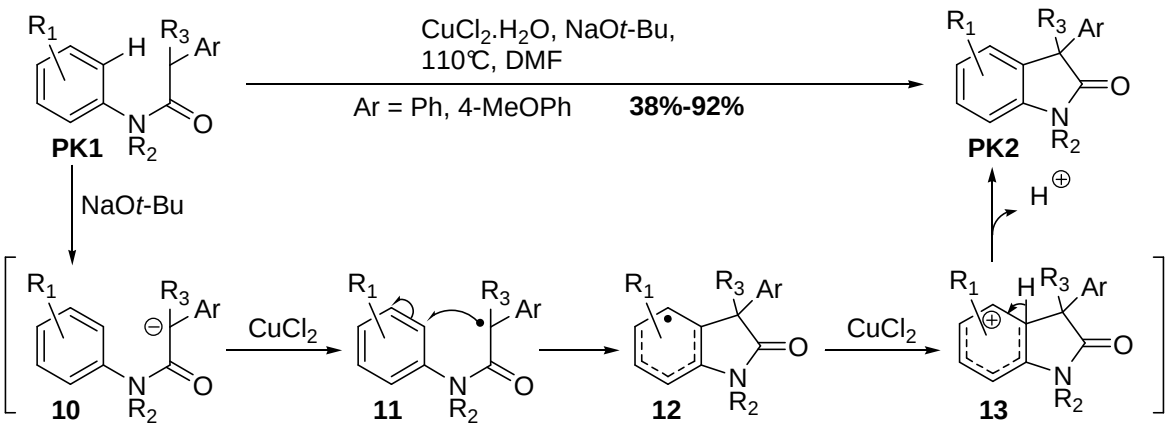



***Schéma III-23*** *: Réaction de couplage au cuivre au départ d'un aryle*[168]

### c. Réaction de Pummerer

Le réarrangement de Pummerer[169-171] présente de nombreuses applications en chimie hétérocyclique[172] et permet d'accéder à la fois à des cycles à 5 ou 6 chaînons, comme par exemple les furanes, les pyrrolidines, les isoquinoléines, mais aussi les oxindoles. La réaction peut se faire de façon additive[171] pour conduire à des oxindoles **KF2** avec un sulfure en position 3, ou bien de façon vinylogue comme l'ont montré les travaux de Padwa *et al.*[173,174] pour conduire à des oxindoles **AP2** avec un aromatique sulfuré en position 3 *(cf.* schéma III-24).

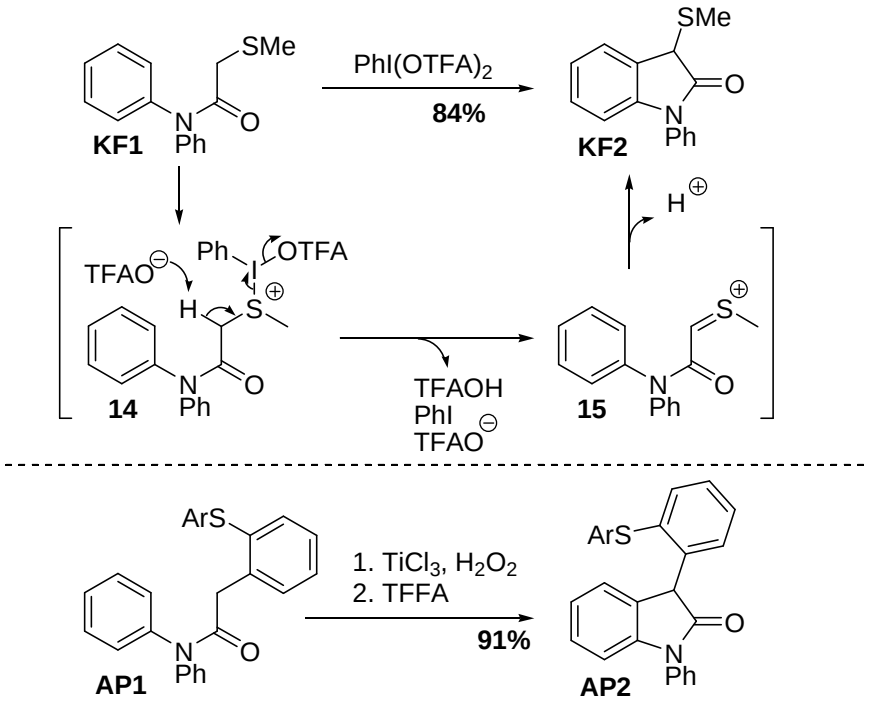



***Schéma III-24*** *: Formation d'oxindoles par réarrangement de Pummerer additif ou vinylogue* [171,173,174]

De nombreuses conditions existent pour initier la réaction, la plus classique consistant à oxyder le sulfure par du *m*-CPBA, suivie par un traitement acide avec, par exemple, de l'acide

trifluoroacétique, ce qui permet de génerer un ion thionium, qui va pouvoir subir une substitution électrophile aromatique pour former le noyau oxindole.

Comme pour la réaction de Gassman, le soufre peut par la suite être simplement éliminé par réduction catalytique au nickel de Raney. Il peut aussi être utilisé pour réaliser la réaction sur support solide, et le clivage d'avec la résine se fait alors facilement à l'aide d'iodure de samarium[175,176].

### d. Par cyclisation radicalaire

De très nombreuses méthodologies de cyclisation radicalaire ont été mises au point pour l'accès aux oxindoles, que ce soit par un radical arylique sur une oléfine en α de l'amide[177,178], par un radical généré en α de l'amide sur l'aryle[179] ou même par une cascade débutant *via* un radical extérieur cyclisant sur une oléfine en α de l'amide puis sur l'aryle[180,181] *(cf.* schéma III-25). Les radicaux peuvent être générés par de très nombreuses façons, par exemple par des hydrures d'étain[182,183], par de l'iodure de samarium[184] ou encore à partir d'alkoxyamines[180] etc.

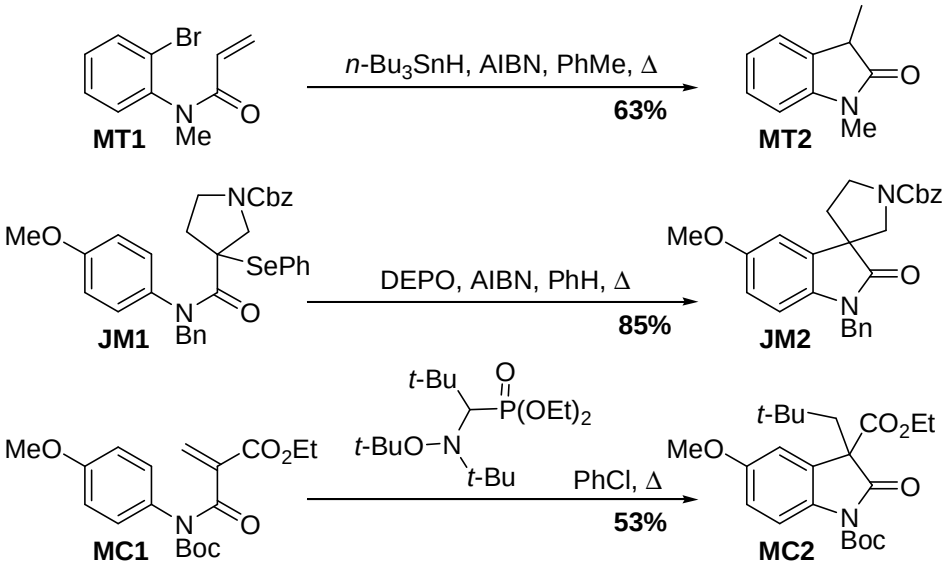



***Schéma III-25** : Quelques exemples de formation d'oxindoles par cyclisation radicalaire*[177,179,180]

Comme nous l'avons vu dans la partie I, la chimie des xanthates est très efficace pour effectuer des cyclisations radicalaires aromatiques et accéder ainsi à de nombreux noyaux aromatiques et hétéro-aromatiques, dont les oxindoles, comme il a été montré au laboratoire en 1994[74]. A partir de xanthates d'amides **JA1**, on obtient les oxindoles **JA2** avec des rendements modestes compris entre 12% et 52% *(cf.* schéma III-26).

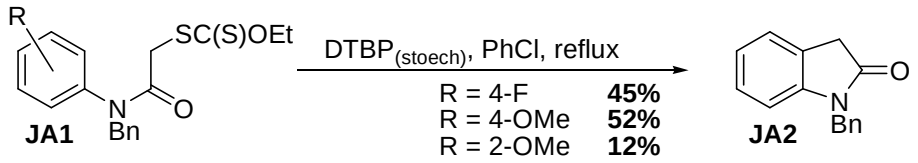



***Schéma III-26*** *: Premiers exemples de formation d'oxindoles à partir de xanthates*[74]

# 7. Synthèse par formation de la liaison d

La synthèse d'oxindoles par formation de la liaison d est une approche moins courante. Les deux principales méthodes s'appuient à nouveau sur la chimie des métaux de transition, soit au départ d'isocyanates, soit au départ de cyanoformamides.

## a. À partir d'isocyanates

Murakami *et al.*[185] d'une part, et Cossy *et al.*[186] d'autre part ont publié en 2009 une méthode fondée sur l'activation de composés de type 2-alkynylaryl isocyanates soit par du palladium, soit par du trichlorure de fer *(cf.* schéma III-27). La méthode développée par Murakami permet d'accéder en une étape à des (Z)-3-(aminoalkylidène)oxindoles **MM2**. Celle développée par Cossy permet d'accéder soit à des 3-(arylchlorométhylène)oxindoles **JC2** dans le cas d'alcynes substitués par un aryle (ces produits peuvent eux-mêmes être fonctionnalisés par une simple réaction avec une amine en 3-(aminoalkylidène)oxindoles), soit à des 1,2-(dichloroalkylidène)oxindoles **JC4** dans le cas d'alcynes substitués par un alkyle.

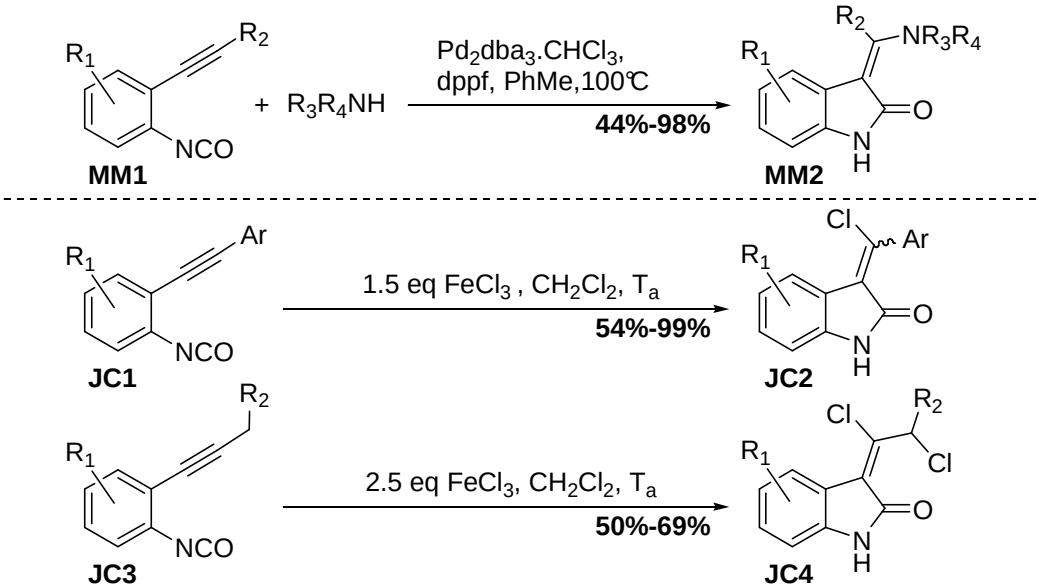



***Schéma III-27*** *: Synthèses d'oxindoles au départ d'isocyanates*[185,186]

La méthode développée par Murakami *et al.* s'appuie sur un cycle catalytique au palladium *(cf.* schéma III-28). Le mécanisme proposé repose sur une coordination initiale du palladium à la fois

avec l'isocyanate et l'alcyne, entraînant une cyclisation oxydante pour donner **17**. La partie oxyde liée au palladium (II) agit alors comme une base et permet l'échange de ligand avec l'amine sans utiliser de base extérieure pour donner l'intermédiaire **18**, qui subit ensuite une elimination réductrice, régénérant le palladium (0) et conduisant à l'oxindole **MM2**.

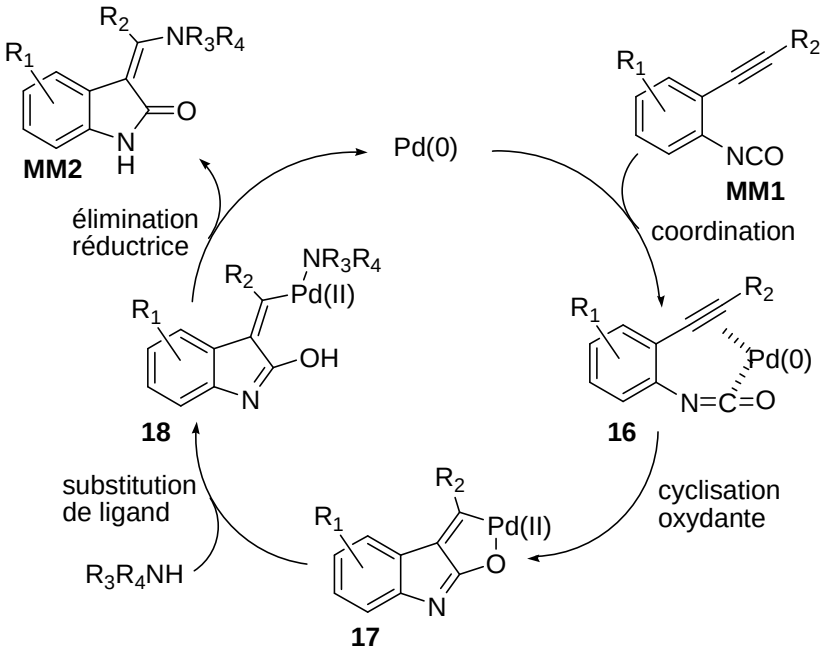



***Schéma III-28** : Mécanisme de la catalyse au palladium au départ d'isocyanates*[185]

La méthode développée par Cossy *et al.* (*cf.* schéma III-29) s'appuie sur une activation de l'isocyanate **JC1** par un acide de Lewis, en l'occurrence le chlorure de fer (III), pour générer un carbocation iminium **19** qui subit alors une attaque intramoléculaire de l'alcyne et le carbocation vinylique résultant est lui-même attaqué par un chlorure pour donner l'intermédiaire **20**. Dans le cas d'une substitution de l'alcyne par un aryle, on obtient directement le produit **JC2** par simple hydrolyse. Dans le cas d'une substitution par un alkyle, i.e. correspondant au produit de départ **JC3**, un produit différent **JC4** est obtenu, comportant en particulier un chlore supplémentaire. Le mécanisme proposé passe par un intermédiaire réactionnel **21** analogue au cas précedent, mais celui-ci subit une coupure homolytique de la liaison oxygène-fer, générant un radical oxy **22** qui subit une migration 1,5 d'un hydrogène au pied du groupe $R_2$ pour conduire à un radical allylique **23**. Celui-ci va alors abstraire un chlore d'une molécule de chlorure de fer (III) et conduire ainsi au produit **JC4**. La réaction nécessite alors non plus 1.5 mais 2.5 équivalents de chlorure de fer (III) pour être menée à bien.

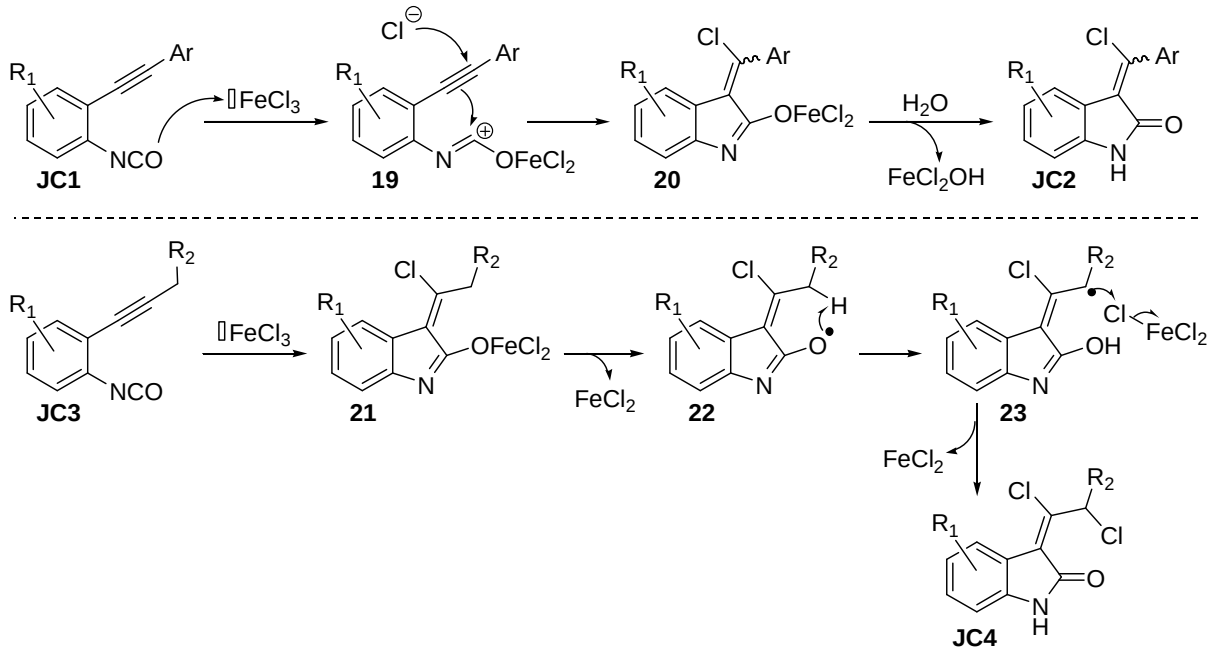



***Schéma III-29*** *: Mécansime de la catalyse au chlorure de fer (III) au départ d'isocyanates*[186]

## b. À partir de cyanoformamides

Il est à nouveau possible d'utiliser la chimie de couplage au palladium pour la formation de la liaison d. Le couplage peut par exemple s'effectuer entre un cyanoamide et une oléfine portée par l'aryle, éventuellement de façon stéréosélective, comme récemment proposé par Takemoto *et al.*[187], puis par Douglas *et al.*[188] *(cf.* schéma III-29). Le mécanisme proposé passe par une insertion oxydante du palladium (0) dans la liaison entre le carbonyle et le cyano pour donner **24**, suivie d'une amidopalladation sur l'oléfine pour donner l'intermédiaire **25**, puis enfin d'une élimination réductrice pour conduire à l'oxindole **YT2**.

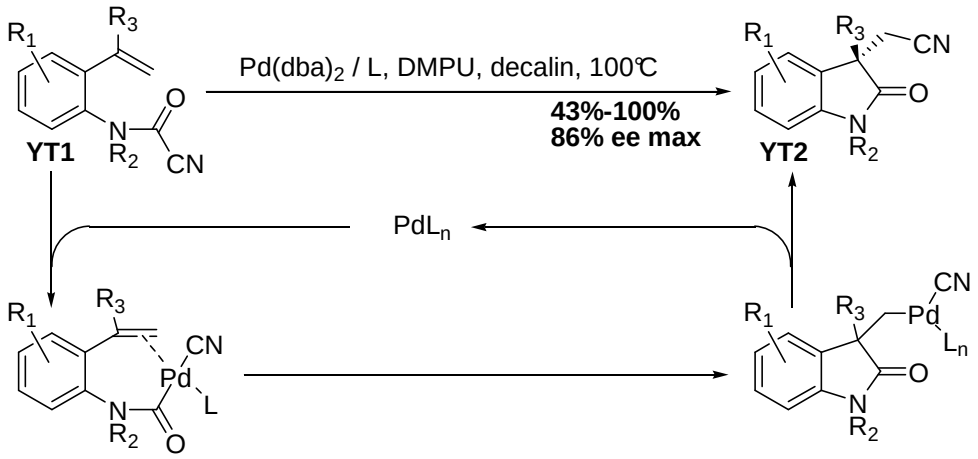



***Schéma III-30*** *: Synthèse d'oxindoles à partir de cyanoformamides par catalyse au palladium*[187,188]

## 8. Conclusion

De par l'intérêt du noyau oxindole, que ce soit en synthèse totale ou en chimie médicinale, de très nombreuses voies de synthèse ont été developpées au cours des années, chacune avec ses spécificités. On notera en particulier l'importance des approches fondées sur des réarrangements sigmatropiques, souvent à la base des réactions « historiques », et des approches fondées sur la chimie du palladium, qui ont connu un réel essor pendant ces quinze dernières années.

Les approches fondées sur la chimie radicalaire ne sont pas en reste. Cependant on peut remarquer la moindre dominance de la chimie radicalaire de l'étain, symptomatique des problèmes de réduction prématurée rencontrés lors de cyclisations « difficiles ». Or la chimie radicalaire des xanthates, grâce à son mécanisme particulier conférant au radical une durée de vie apparente rallongée, permet d'avoir de bons résultats sur ces réactions « difficiles ». C'est en particulier le cas des cyclisations radicalaires sur toutes sortes d'aromatiques. C'est pourquoi nous avons voulu l'appliquer à la synthèse d'oxindoles, et les résultats de ces travaux sont l'objet du chapitre suivant (chapitre IV).

# Chapitre IV Synthèse d'oxindoles par chimie radicalaire des xanthates

La première réaction de cyclisation radicalaire aromatique à partir de xanthates a été découverte au laboratoire par J. E. Forbes[74]. Lors du traitement du xanthate **JF1** dans des conditions radicalaires, des traces de l'oxindole **JF3** ont été détectées en plus du produit de cyclisation attendu **JF2** *(cf.* schéma IV-1).

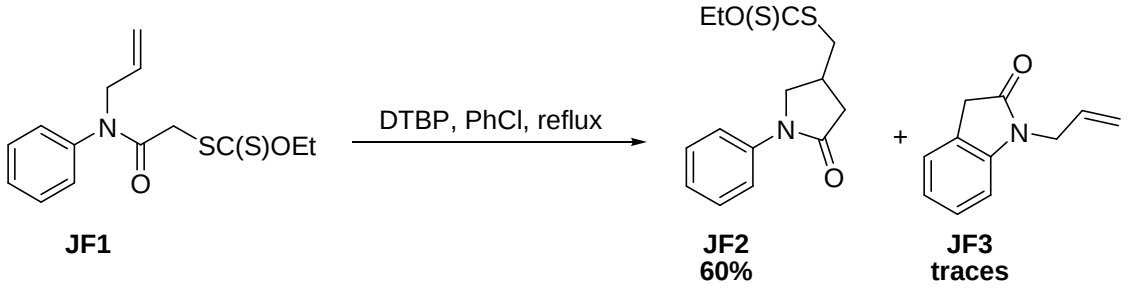



***Schéma IV-1** : Premier exemple fortuit de cyclisation aromatique à partir d'un xanthate*[74]

Depuis, le laboratoire a mené de nombreuses études sur l'application de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse de noyaux aromatiques, que ce soit avec les indolines[80,81], les indanes[80], les azaindolines et azaoxindoles[82], les γ-spirolactones[83], les tétralones[84,85], les 2-aminotétralines[86], les arylpipéridinones[88] et les benzazepinones[89] (voir partie I chapitre II).

## 1. Schéma de synthèse d'oxindoles par voie radicalaire

### a. Résultats précédemment développés au laboratoire pour les azaoxindoles

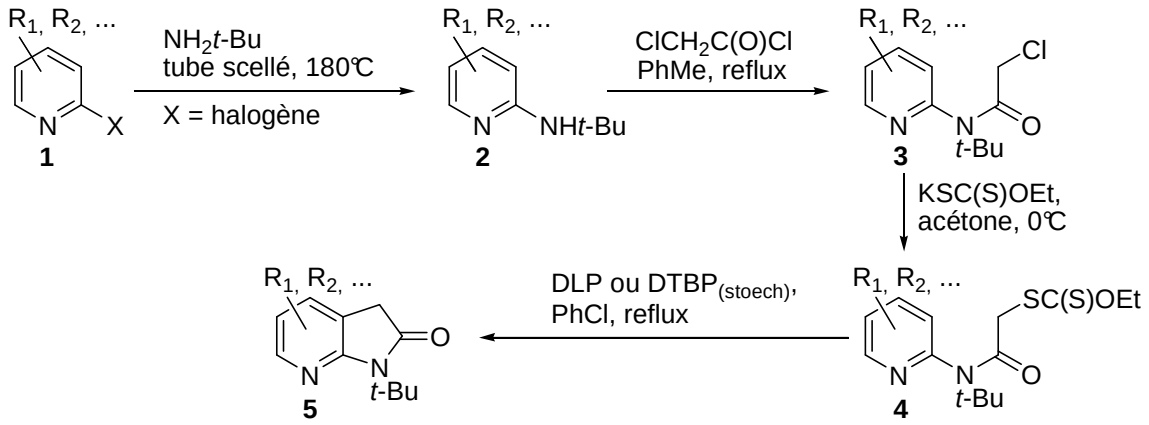



***Schéma IV-2** : Méthode de synthèse radicalaire d'azaoxindoles developpée par le docteur El Qacemi*[41]

Un choix possible, et qui a déjà été étudié au laboratoire par le docteur El Qacemi[41] pour la synthèse d'azaoxindoles *(cf.* schéma IV-2), est de partir d'un hétéroaromatique halogéné **1**, de le fonctionnaliser par une amine comme la *tert*-butylamine (ou une autre amine aliphatique comme la *n*-butylamine) par une substitution nucléophile aromatique pour donner l'aniline **2**, qui est ensuite acétylée par du chlorure de chloroacétyle pour donner l'amide **3**. Le chlore en α de l'amide est déplacé par le sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium et le xanthate obtenu **4** est traité dans des conditions radicalaires pour permettre la cyclisation sur l'aromatique et donner ainsi l'oxindole protégé **5**. Cette synthèse possède l'avantage certain de la simplicité, mais aussi quelques inconvénients :

- ***les conditions de réaction*** : la première réaction de substitution nucléophile aromatique par l'amine se fait dans des conditions relativement drastiques, surtout si l'amine utilisée est la *tert*-butylamine (chauffage en tube scellé, milieu très concentré, voire sans solvant) ce qui limite le type de groupes fonctionnels présents sur le noyau (pas d'ester, d'amide, de cétone …). Une alternative serait de procéder par un couplage de Buchwald-Hartwig[189-193], ce qui n'aurait cependant pas de sens économique vu qu'il s'agit de la première étape de la synthèse.

- ***l'utilisation de cycles aromatiques polyhalogénés*** peut s'avérer impossible dans certains cas, où il serait impossible d'avoir la sélectivité désirée ou de limiter la première étape de substitution nucléophile aromatique à une monosubstitution.

- ***l'utilisation d'un groupe protecteur tert-butyle***, dont la déprotection peut requérir des conditions rudes (utilisation d'acide trifluoroacétique à chaud par exemple), peu compatibles avec la présence de certains groupes fonctionnels.

### b. Proposition de synthèse

Le but de notre travail était d'utiliser le savoir-faire précédemment acquis sur les azaoxindoles pour mettre au point une méthode de synthèse d'oxindoles toujours fondée sur la même étape-clé de cyclisation radicalaire à l'aide d'un précurseur xanthate *(cf.* schéma IV-3), mais surtout avec une préparation du précurseur **6** plus douce, plus largement applicable et la plus économique possible.

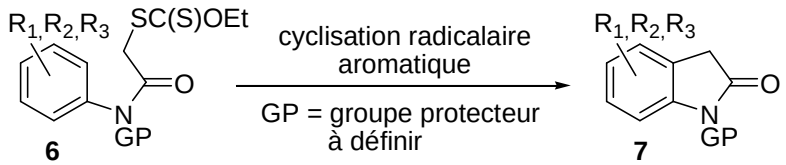



***Schéma IV-3*** *: Etape-clé de cyclisation radicalaire d'un précurseur xanthate pour former un oxindole*

La synthèse envisagée devait donc privilégier :

- un type de composés de départ présentant à la fois un large choix commercial et un coût le plus faible possible,
- un groupe protecteur peu cher, facile à mettre en place et à retirer, et compatible avec la réaction de cyclisation radicalaire clé,
- des réactions pouvant se purifier par simple précipitation/filtration, afin d'être applicables sur de grandes échelles. Cette caractéristique de faible solubilité des substrats (dans un ou des solvants à déterminer) doit forcément venir du groupe protecteur utilisé, afin que la méthodologie soit applicable quelque soit le type de substrats utilisés.

La voie que nous avons décidé d'étudier *(cf.* schéma IV-4) consiste à partir d'une aniline **8** comme substrat de départ, de la protéger avec un groupe méthylphtalimide pour donner l'intermédiaire **9** et de continuer ensuite la synthèse comme précédemment. Cette méthode, en faisant appel à des anilines comme précurseurs de base, remplit parfaitement les conditions requises de large choix et de coût. Elle permet aussi *a priori* d'avoir facilement accès à des produits finaux polyhalogénés, puisqu'il n'y a pas d'étape de substitution nucléophile aromatique à réaliser pour arriver au précurseur final **11**. D'autre part, le groupe protecteur méthylphtalimide répond *a priori* aux critères recherchés : il est compatible avec des conditions radicalaires, il est connu[194] pour conduire à des produits peu solubles dans un certain nombre de solvants (éthanol ou toluène en particulier), permettant donc des purifications par précipitation, et enfin il n'utilise pas de réactifs coûteux pour être mis en place (voir paragraphe ci-après 2.a).

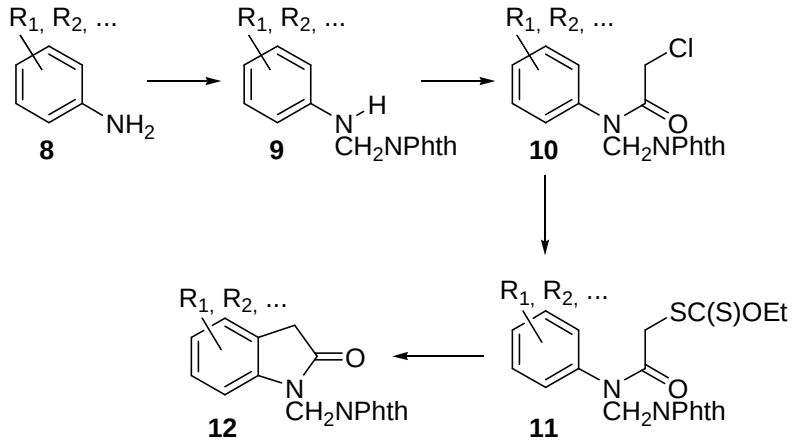



***Schéma IV-4** : Schéma envisagé pour la synthèse d'oxindoles par voie radicalaire*

## 2. Protection sous forme de méthylphtalimide

### a. Premiers essais à partir des travaux de Winstead et Heine

Le phtalimide, *via* l'utilisation d'anhydride phtalique, est un groupe protecteur classique des amines primaires. Le principe ici est donc de transformer réversiblement l'aniline de départ **8** en une amine primaire **14** pour pouvoir la protéger par le phtalimide sous la forme du méthylphtalimide **13** *(cf.* schéma IV-5).

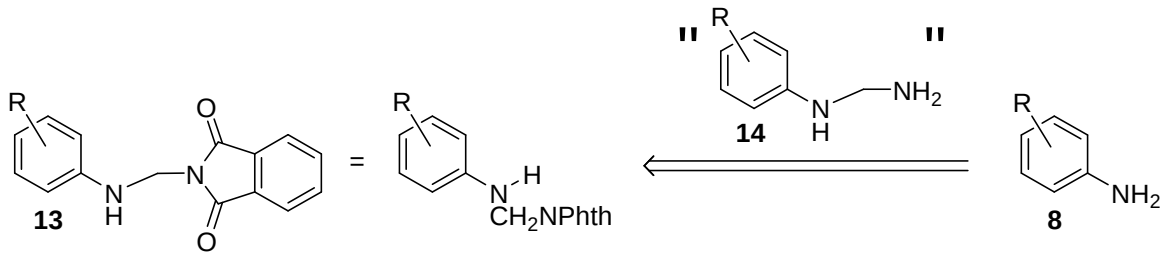



***Schéma IV-5** : Utilisation d'un groupe méthylphtalimide comme protection d'une aniline*

Ainsi les premiers résultats concernant la condensation de phtalimide et de diverses anilines avec le formaldéhyde ont été publiés en 1955 et 1956 par Winstead et Heine[194,195] *(cf.* schéma IV-6).

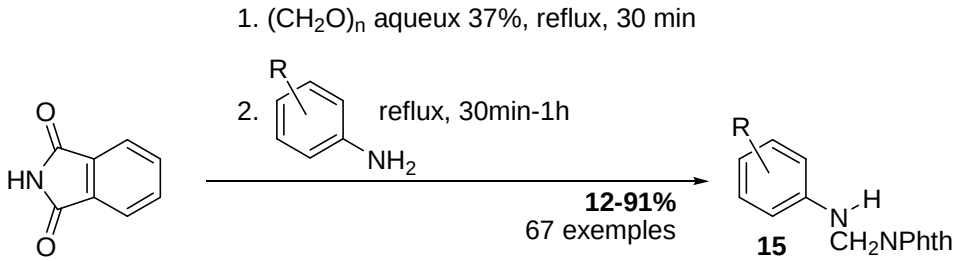



***Schéma IV-6** : Réaction de condensation entre le phtalimide, le formaldéhyde et une aniline*[194,195]

De très nombreux exemples ont été réalisés et les rendements obtenus varient entre 12% et 91%. Les meilleurs résultats sont obtenus pour les anilines substituées en *para* (rendements de 52% à 91%) et varient selon que les composés sont électroniquement riches (méthyl, méthoxy, éthoxy : rendements supérieurs à 80%) ou électroniquement pauvres (cétone, ester, amide, rendements entre 50% et 70%). Les résultats sont moins bons et beaucoup plus variables pour les anilines substituées en *ortho* (rendements de 32% à 85%) et moyens seulement pour celles substituées en *méta* (rendements de 40% à 50%). Enfin les deux seuls exemples de composés hétéroaromatiques, avec la 2-aminopyridine et le carbazole, donnent des résultats faibles, avec des rendements respectivement de 23% et 27%.

L'avantage est que dans tous les cas, le produit peut être facilement obtenu en large quantité par simple précipitation / filtration, car il est insoluble dans le solvant du milieu réactionnel,

généralement l'éthanol. De plus les réactifs mis en œuvre – phtalimide et formaldéhyde – sont d'un coût négligeable.

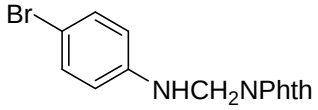
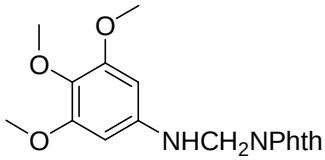
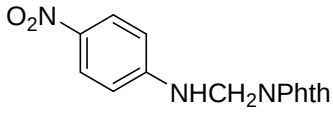
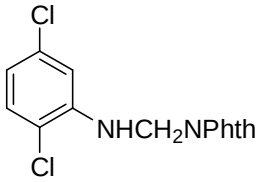
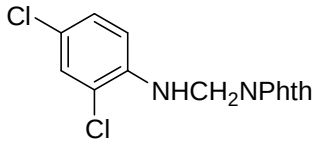
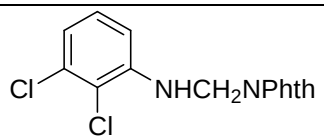
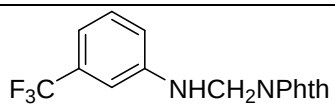
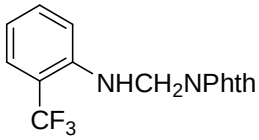
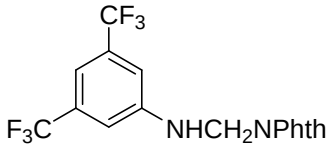
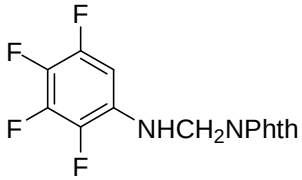
| Composé de départ | Produit | | Rendement |
|---|---|---|---|
| 4-bromoaniline |  | **IV-01** | **96%** (91% rapporté) |
| 3,4,5-triméthoxyaniline |  | **IV-02** | **91%** |
| 4-nitroaniline |  | **IV-03** | **0 %** |
| 2,5-dichloroaniline |  | **IV-04** | **53%** |
| 2,4-dichloroaniline |  | **IV-05** | **0%** (0% rapporté) |
| 2,3-dichloroaniline |  | **IV-06** | **0%** |
| 3-trifluorométhylaniline |  | **IV-07** | **40%** |
| 2-trifluorométhylaniline |  | **IV-08** | **0%** |
| 3,5-bis(trifluorométhyl)aniline |  | **IV-09** | **0%** |
| 2,3,4,5-tétrafluoroaniline |  | **IV-10** | **0%** |

***Tableau IV-1*** *: Résultats de la protection de diverses anilines à partir du protocole de Winstead et Heine*

Nous avons appliqué ce protocole à diverses anilines et les résultats sont présentés ci-dessus *(cf.* tableau IV-1 ; les rendements rapportés correspondent à ceux obtenus par Winstead et Heine[194,195]). Comme attendu, les produits issus de la 4-bromoaniline **IV-01** (substitution en *para*)

et de la 3,4,5-triméthoxyaniline **IV-02** (électroniquement riche) sont obtenus avec d'excellents rendements, respectivement 96% et 91%. L'utilisation de composés très pauvres électroniquement, tels que la 4-nitroaniline, la 3,5-*bis*(trifluorométhyl)aniline ou la 2,3,4,5-tétrafluoroaniline , ne semble pas compatible avec ces conditions. Les résultats sont aussi mitigés avec les dérivés dichlorés, de 0% pour les composé 2,4- et 2,3-disubstitués à 53% pour le composé 2,5-disubstitué.

### b. Protocole amélioré

Afin que la synthèse d'oxindoles par cette voie puisse avoir un intérêt, il était impératif de permettre l'application de cette première étape de protection aux anilines peu réactives.

Le mécanisme réactionnel proposé par Weinsted et Heine pour cette réaction implique dans un premier temps l'attaque sur le formaldéhyde soit du phtalimide, soit de l'aniline, pour former le dérivé *N*-hydroxyméthyl correspondant. Ils n'ont pas pu prouver si, des deux mécanismes, il y en avait un de préférentiel, et si oui lequel. Mais ils ont postulé que l'attaque se faisait d'abord du phtalimide sur le formaldéhyde, pour former le produit d'addition intermédiaire **IV-11**. Ils ont d'ailleurs préparé et isolé cet intermédiaire **IV-11** avec un rendement correct de 76% *(cf.* schéma IV-7).

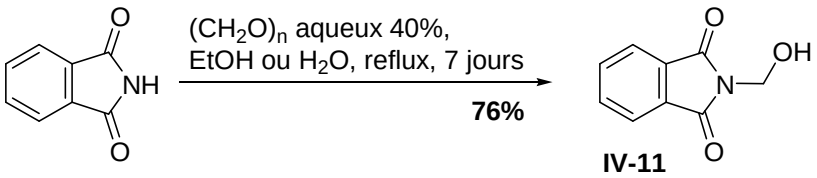



***Schéma IV-7** : Formation de l'intermédiaire* **IV-11** *issu de la réaction entre le phtalimide et le formaldéhyde*

Cependant il est intéressant de noter que lorsque le composé **IV-11** est préparé séparément, le temps de réaction avant complétion est de l'ordre de plusieurs jours de chauffage au reflux. Alors que dans le protocole ci-avant de préparation des *N*-(arylaminométhyl)-phtalimides **15** *(cf.* schéma IV-6), l'ajout d'une aniline correctement choisie au milieu réactionnel comprenant le phtalimide et le formaldehyde mis en réaction depuis seulement 30 minutes permet de « drainer » la réaction et de la terminer en moins d'une heure. Une explication possible *(cf.* schéma IV-8) est que l'aniline **18** offre une meilleure assistance à l'intermédiaire **16** pour le déprotoner/reprotoner que ne peut le faire le phtalimide, à condition que son azote soit suffisament basique, i.e. qu'elle ne soit pas trop appauvrie électroniquement (ce qui est en accord avec les résultats du tableau IV-1).

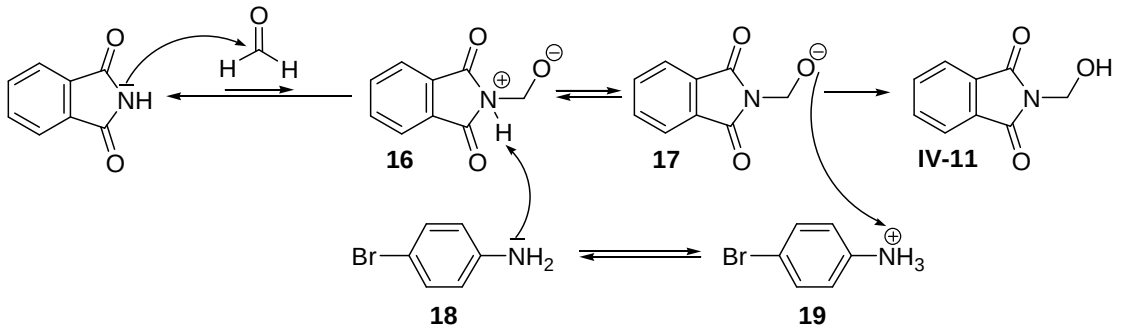



***Schéma IV-8*** *: Mécanisme proposé de formation de l'intermédiaire* **IV-11** *via assistance de l'aniline*

Par conséquent, dans le protocole de Weinsted et Heine, si l'aniline utilisée est trop peu réactive pour réaliser cette assistance, l'addition du phtalimide sur le formaldéhyde, et donc la formation de l'intermédiaire **IV-11**, est lente. On peut alors supposer que c'est l'addition de l'aniline sur le formaldéhyde qui se fait à la place, mais qu'à nouveau l'aniline utilisée est trop peu réactive pour réaliser l'assistance de déprotonation sur l'intermédiaire formé. Par conséquent la réaction ne peut avoir lieu selon aucun des deux chemins possibles, car l'intermédiaire **IV-11** (ou son symétrique avec l'aniline à la place du phtalimide) ne peut être formé.

NB : Une autre explication plus plausible a été avancée par le docteur Eric Bacqué lors de la défense : le mécanisme passerait probablement par la formation d'un intérmediaire iminium, dont la formation serait probablement fortement accélerée par une catalyse acide.

La solution proposée a donc été de préparer et d'isoler au préalable l'intermédiaire *N*-hydroxyméthylphtalimide **IV-11**, avant de le mettre ensuite en réaction avec les différentes anilines, activées ou pas, afin de voir si cela pouvait améliorer les rendements, particulièrement pour les amines désactivées *(cf.* schéma IV-9). Les résultats pour les différents types d'anilines utilisées sont résumés ci-dessous *(cf.* tableau IV-2).

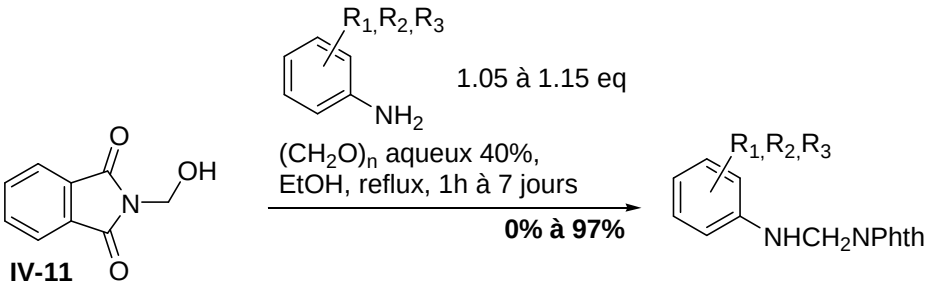



***Schéma IV-9*** *: Formation d'anilines protégées à partir de l'intermédiaire* **IV-11**

Comme attendu, les résultats pour les anilines substituées en *para* sont à nouveaux très bons. En particulier les dérivés 4-nitro et 4-trifluorométhyl, qui n'avaient pu être obtenus précédemment, ont été obtenus cette fois avec des rendements corrects de 76% et 68%. Il est intéressant de noter

que dans le cas du dérivé 4-iodo, le produit n'a pas pu être préparé (dégradation du milieu réactionnel), alors qu'il avait pu être isolé dans les conditions de Winstead et Heine : dans le cas d'anilines très réactives, il semble donc préférable d'utiliser le premier protocole. Enfin le rendement modéré de 61% dans le cas du dérivé 4-fluoro s'explique essentiellement par la difficulté à faire précipiter efficacement le produit, à cause de sa relative bonne solubilité dans l'éthanol.

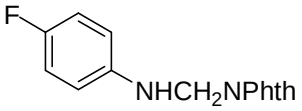
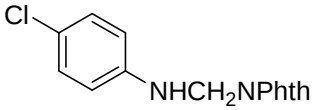
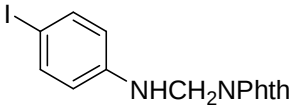
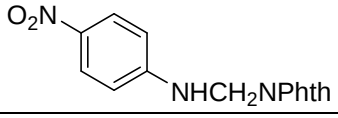
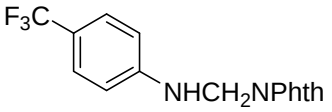
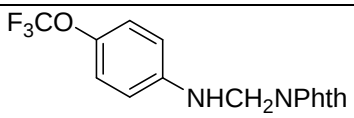
| Composé de départ | Produit | | Rendement |
|---|---|---|---|
| 4-fluoroaniline |   | **IV-12** | **61%** |
| 4-chloroaniline |   | **IV-13** | **97%** (73% rapporté) |
| 4-iodoaniline |   | **IV-14** | **0%** [a] (58% rapporté) |
| 4-nitroaniline |   | **IV-03** | **76%** (0 % rapporté) |
| 4-trifluorométhylaniline |   | **IV-15** | **100%** |
| 4-trifluorométhoxylaniline |   | **IV-16** | **68%** |

***Tableau IV-2*** *: Résultats pour les produits substitués en para*

Dans le cas de substitution en *ortho*, le protocole amélioré permet un gain de 30% de rendement pour la 2-chloroaniline et permet d'obtenir le dérivé 2-trifluorométhyl avec un rendement de 60% contre 0% auparavant.

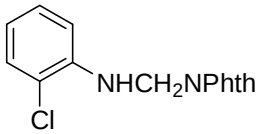
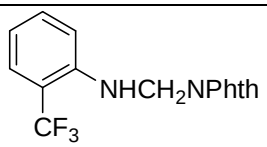
| Composé de départ | Produit | | Rendement |
|---|---|---|---|
| 2-chloroaniline |   | **IV-17** | 76% (47% rapporté) |
| 2-trifluorométhylaniline |   | **IV-08** | 60% (0% avec le protocole non amélioré) |

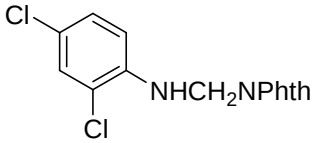
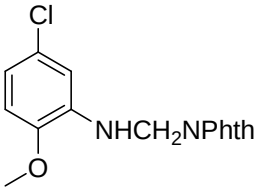
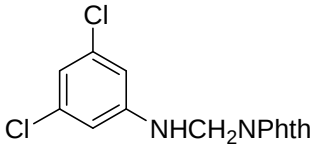
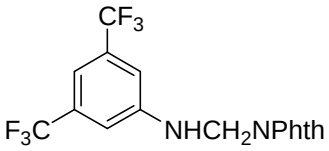
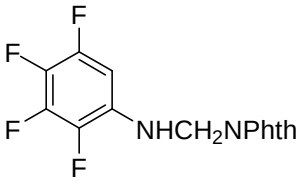
***Tableau IV-3*** *: Résultats pour les produits substitués en ortho*

[a] dégradation complète et très rapide du milieu réactionnel

Dans le cas de substitution en *méta*, le protocole amélioré n'a malheureusement pas été testé , en particulier avec le dérivé **IV-07** issu de la 3-trifluorométhylaniline, empêchant d'avoir une comparaison précise entre les deux protocoles.

Dans le cas d'anilines polysubstituées, même avec le dérivé **IV-09** ayant deux groupements trifluorométhyles en *méta*, le protocole amélioré permet d'accéder aux produits désirés avec des rendements corrects entre 67% et 79%, à l'exception de la 5-chloro-2-méthoxyaniline **IV-18** qui conduit à une dégradation du milieu réactionnel. À nouveau, l'utilisation du premier protocole de Winstead et Heine semble préférable pour les anilines très réactives. Enfin les dérivés **IV-20** et **IV-21** issus des 4- et 3-aminopyridines ont été obtenus avec des rendements modérés, essentiellement car les produits semblent assez solubles dans l'éthanol et précipitent donc moins bien.

Le produit issu de la 2-aminopyridine n'a pas été préparé, à cause de l'incompatibilité avec la réaction suivante d'acétylation : sans chlore en α de l'azote pyridinique pour le désactiver, l'acétylation avec le chlorure de chloroacétyle conduit à un produit de type bétaïne[41] et non au produit désiré.

| Composé de départ | Produit | | Rendement |
|---|---|---|---|
| 2,4-dichloroaniline |   | **IV-05** | **71%** (0 % avec le protocole non amélioré) |
| 5-chloro-2-méthoxyaniline |   | **IV-18** | **15%** + dégradation |
| 3,5-dichloroaniline |   | **IV-19** | **72%** |
| 3,5-bis(trifluorométhyl)aniline |   | **IV-09** | **79%** (0% avec le protocole non amélioré) |
| 2,3,4,5-tétrafluoroaniline |   | **IV-10** | **67%** (0% avec le protocole non amélioré) |

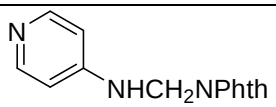
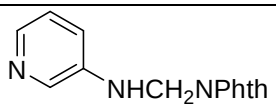
| | | | |
|---|---|---|---|
| 4-aminopyridine |  | **IV-20** | **47%** |
| 3-aminopyridine |  | **IV-21** | **47%** |

***Tableau IV-4*** *: Résultats pour les produits multi-substitués et les aminopyridines*

## 3. Préparation du précurseur radicalaire

La préparation du précurseur radicalaire se fait en deux temps : tout d'abord avec une étape d'acétylation par du chlorure de chloroacétyle dans le toluène au reflux *(cf.* schéma IV-10), suivie d'une substitution nucléophile par du sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium *(cf.* schéma IV-11).

### a. Acétylation

Les produits d'acétylation sont obtenus par simple précipitation et avec de très bons rendements, compris entre 75% et 96% *(cf.* tableau IV-5), à deux exceptions près : les dérivés substitués par un ou deux groupe(s) trifluorométhyle(s) et les dérivés d'aminopyridines. Dans le premier cas, la limitation en rendement est liée à la solubilité non négligeable du produit dans le toluène, même à 0°C, ce qui limite l'efficacité de la précipitation. Dans le second cas, le produit issu du dérivé 3-amino se dégrade au fur et à mesure de l'avancement de la réaction, alors que le dérivé 4-amino ne réagit tout simplement pas. Pour ces deux produits, il se pourrait que l'utilisation de dérivés chlorés en position α de l'azote pyridinique (2-chloro-3-aminopyridine ou 2-chloro-5-aminopyridine d'une part et 2-chloro-4-aminopyridine d'autre part) permette d'avoir de meilleurs résultats grâce à la désactivation de l'azote.

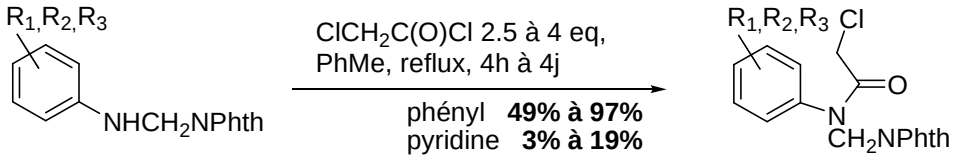



***Schéma IV-10*** : *Réaction de chloroacétylation des anilines protégées*

### b. Substitution par le sel de xanthate

La substitution du chlore par le sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium dans l'acétone permet d'obtenir les précurseurs attendus avec de bons rendements *(cf.* tableau IV-5), le plus souvent supérieurs à 95%, à quelques exceptions près.

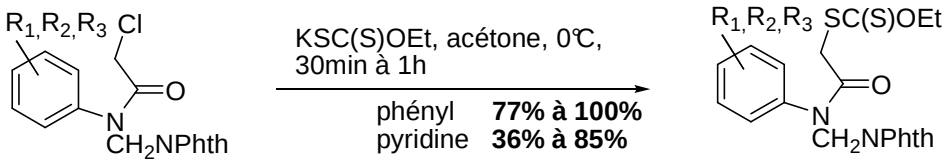
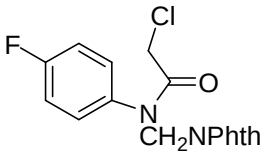
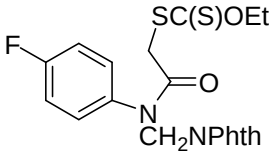
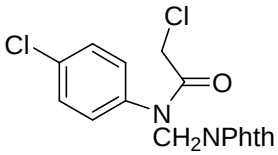
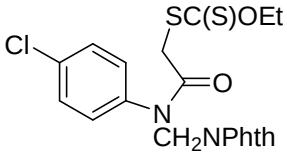
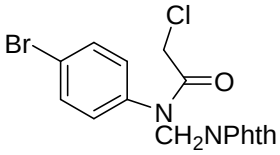
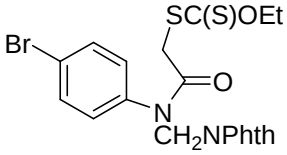
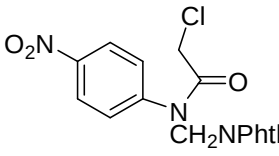
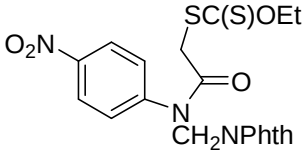
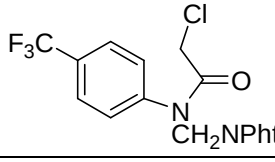
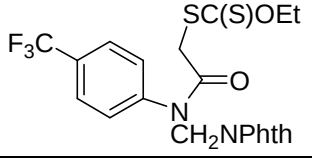
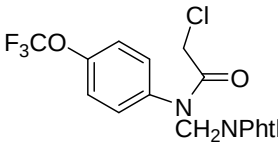
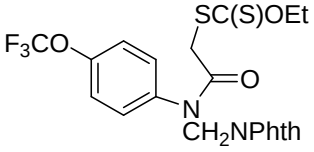
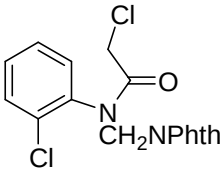
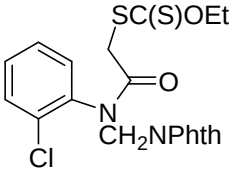
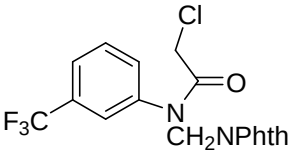
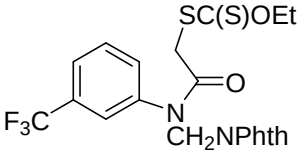
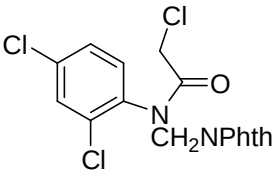
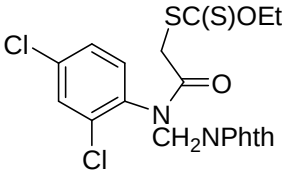
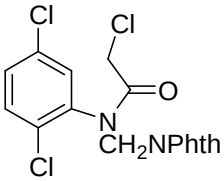
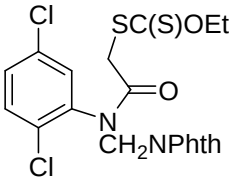
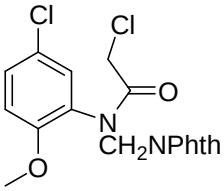
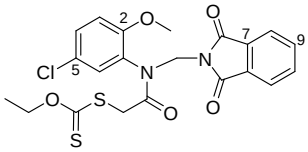
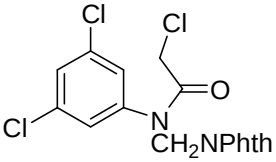
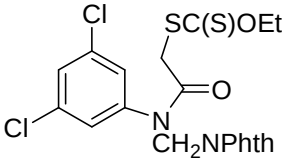
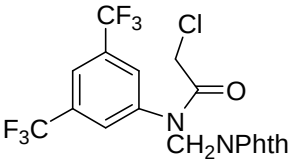
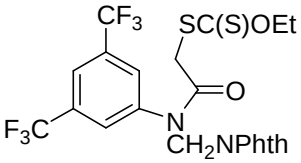
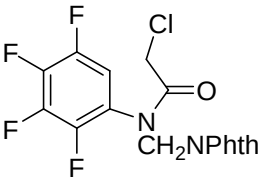
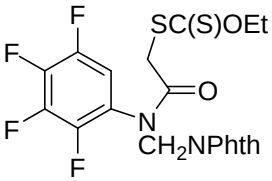
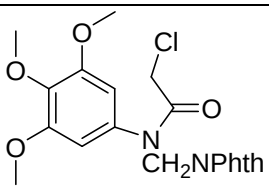
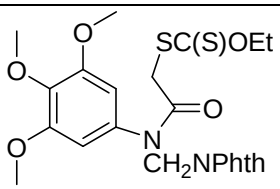
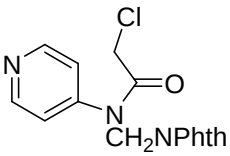
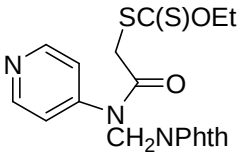



***Schéma IV-11*** : *Réaction de substitution nucléophile par le sel d'O-éthyl xanthogénate de potassium*

Les produits **IV-43** (dérivé de la 4-trifluorométhylaniline), **IV-44** (dérivé de la 4-trifluorométhoxyaniline), **IV-46** (dérivé de la 3-trifluoromethylaniline), **IV-52** (dérivé de la 2,3,4,5-tétrafluoroaniline) et **IV-54** (dérivé de la 4-aminopyridine), qui sont obtenus avec de faibles rendements, ont en commun un cycle (hétéro-)aromatique très fortement appauvri électroniquement et formant un très bon groupe nucléofuge. Il y a donc compétition pour l'anion xanthate entre la réaction de substitution du chlore et l'attaque sur le produit xanthate (avec élimination de l'hétérocycle sous forme de sulfure). Une solution pour remédier à ce problème, mais qui n'a pas été testée ici, est l'utilisation du sel d'*O*-néopentyl xanthatogénate de potassium, qui est fortement encombré et limite ainsi la réaction parasite (cf. chapitre X, schéma X-13).

| Produit | | Rendement | Produit | | Rendement |
|---|---|---|---|---|---|
|  | **IV-22** | **89%** |  | **IV-39** | **97%** |
|  | **IV-23** | **76%** |  | **IV-40** | **100%** |
|  | **IV-24** | **95 %** |  | **IV-41** | **99%** |
|  | **IV-25** | **96%** |  | **IV-42** | **97%** |
|  | **IV-26** | **Non isolé** |  | **IV-43** | **44% sur deux étapes** |
|  | **IV-27** | **97%** |  | **IV-44** | **77%** |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
|  | **IV-28** | **76%** |  | **IV-45** | **86%** |
|  | **IV-29** | **53% (+ 40% départ)** |  | **IV-46** | **78%** |
|  | **IV-30** | **87%** |  | **IV-47** | **100%** |
|  | **IV-31** | **96%** |  | **IV-48** | **96%** |
|  | **IV-32** | **86%** |  | **IV-49** | **93%** |
|  | **IV-33** | **91%** |  | **IV-50** | **99%** |
|  | **IV-34** | **49%** |  | **IV-51** | **93%** |
|  | **IV-35** | **75%** |  | **IV-52** | **79%** |
|  | **IV-36** | **78%** |  | **IV-53** | **96%** |
|  | **IV-37** | **3% (+ 95% départ)** |  | **IV-54** | **36%** |

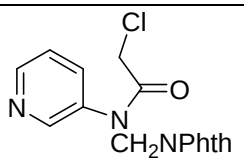
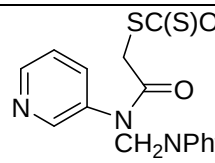
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
|  | **IV-38** | **19%** |  | **IV-55** | **85%** |

***Tableau IV-5*** *: Résultats de l'acétylation et de la substitution par le sel de xanthate*

# 4. Cyclisation radicalaire

## a. Étude des conditions sur le dérivé 4-bromo IV-41

L'étape suivante est la cyclisation radicalaire. Nous avons choisi d'utiliser le précurseur **IV-41** (car disponible en grande quantité) pour réaliser une courte optimisation des conditions de cyclisation. Celui-ci a été soumis à plusieurs types de conditions, dont les résultats sont résumés ci-dessous *(cf.* schéma IV-12 et tableau IV-6).

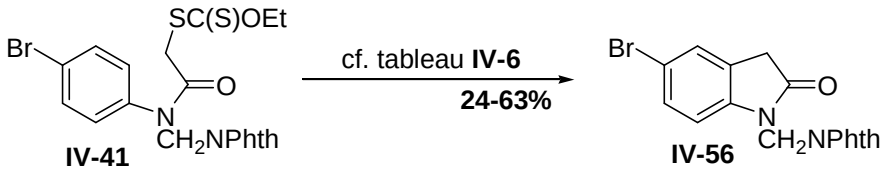



***Schéma IV-12*** *: Tests de conditions de cyclisation radicalaire à partir du dérivé* **IV-41**

| | Solvant / température | Initiateur radicalaire | Proportions départ/réduit/cyclisé en $^1$H RMN | Rendement |
|---|---|---|---|---|
| 1 | AcOEt / 77°C | DLP | 0 / 50 / 50 | **24%** |
| 2 | PhCl / 130°C | DLP | 12 / 9 / 79 | **63%** |
| 3 | $PhCl_2$ / 180°C | DTBP | 0 / 9 / 91 | **54%** |

***Tableau IV-6*** *: Résultats de l'étude des conditions de cyclisation sur le substrat* **IV-41**

On constate que les conditions **1** sont trop douces et qu'une grande quantité de produit issu de la réduction prématurée du radical se forme *(cf.* schéma IV-13). Avec les conditions **2**, plus drastiques, on constate que la proportion de produit réduit **21** dans le brut est fortement diminuée (de 50% à 9%) et que le rendement de produit isolé est nettement augmenté (de 24% à 63%). Cette amélioration des résultats peut s'expliquer grâce à la température d'ébullition plus élevée du chlorobenzène, qui permet de plus facilement franchir la barrière d'activation de l'étape cinétiquement limitante, à savoir l'oxydation par le DLP du radical de l'intermédiaire **22** après cyclisation sur le noyau aromatique.

Au vu de ces résultats, nous avons essayé de pousser un peu plus les conditions réactionnelles en utilisant comme solvant le dichlorobenzène, qui offre une température d'ébullition encore plus élevée (180°C contre 130°C). Dans ces conditions, la demie vie du DLP devient trop courte pour

permettre son utilisation et on utilise donc comme initiateur radicalaire le peroxyde de di-*tert*-butyle DTBP. On constate effectivement sur la RMN du brut que la proportion relative de produit réduit est diminuée, la purification est facilitée (pas de résidus d'acide laurique), cependant cela ne se traduit pas dans le rendement de produit isolé, avec seulement 54%. Une explication possible est que le DTBP est un moins bon oxydant que le DLP, or l'étape d'oxydation du radical après cyclisation est l'étape cinétiquement limitante. Par conséquent, malgré la température de réaction plus élevée, le radical **22** ne peut efficacement être transformé en intermédiaire **23**.

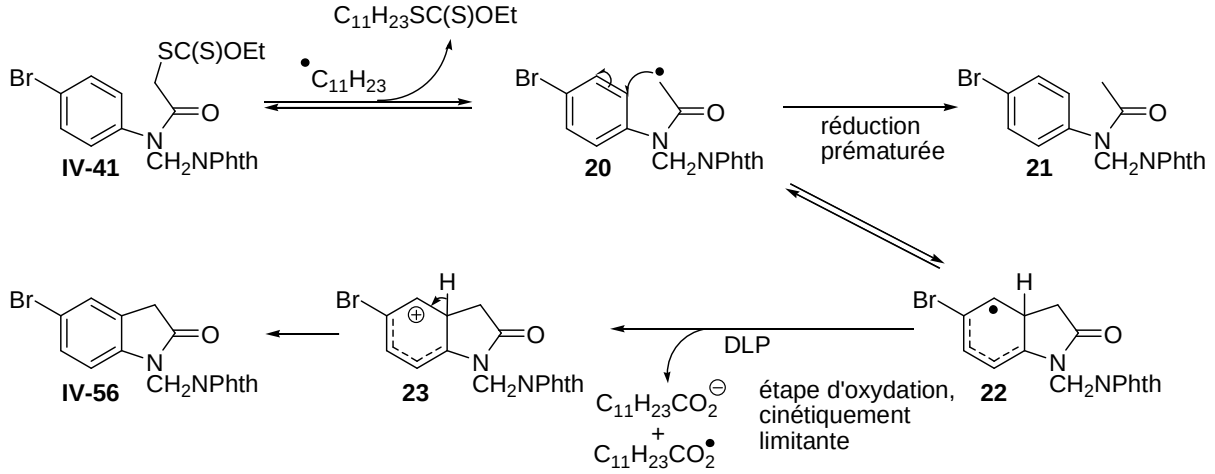



***Schéma IV-13*** : *Mécansime de la cyclisation radicalaire aromatique au départ de* **IV-41**

### b. Résultats

Au vu de ces résultats, nous avons décidé de poursuivre l'étude avec les conditions **2**, à savoir l'utilisation de DLP dans le chlorobenzene au reflux (130°C) *(cf.* schéma IV-14).

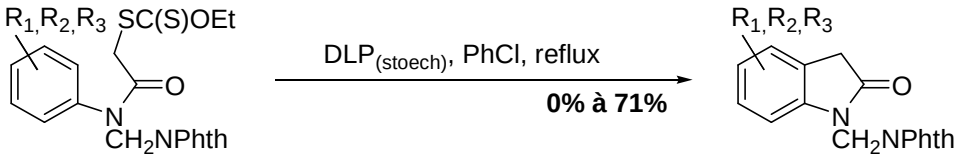
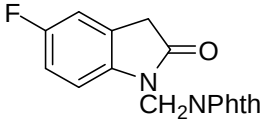
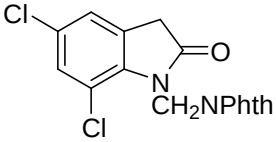



***Schéma IV-14*** *: Cyclisation radicalaire aromatique au départ des différents précurseurs xanthates*

Les résultats pour les différents précurseurs sont présentés ci-dessous *(cf.* tableau IV-7).

| Produit | | Rendement | Produit | | Rendement |
|---|---|---|---|---|---|
|  | **IV-57** | **38%** |  | **IV-65** | **0%** |

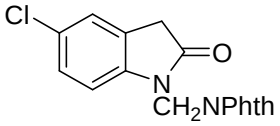
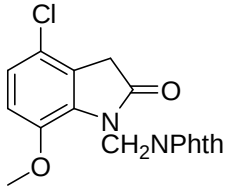
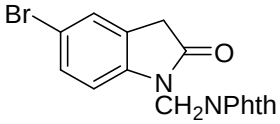
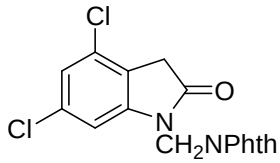
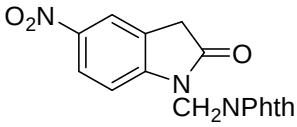
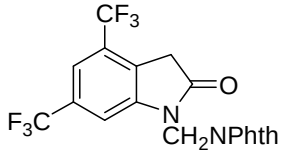
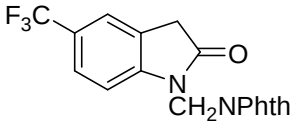
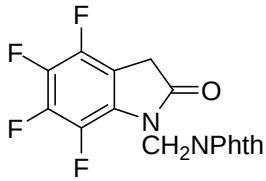
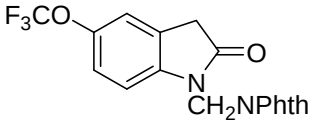
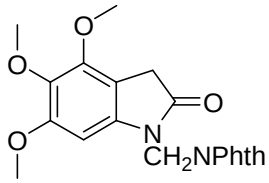
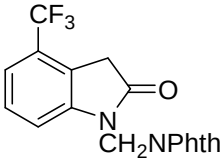
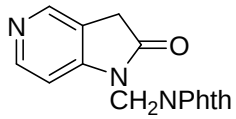
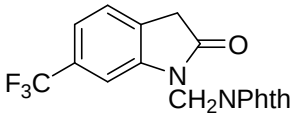
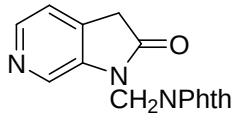
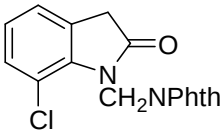
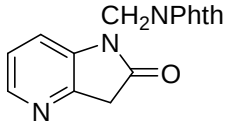
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
|  | **IV-58** | **42%** |  | **IV-66** | **26%** |
|  | **IV-56** | **63%** |  | **IV-67** | **48%** |
|  | **IV-59** | **0%** |  | **IV-68** | **71%** |
|  | **IV-60** | **59%** |  | **IV-69** | **13%** |
|  | **IV-61** | **43%** |  | **IV-70** | **47%** |
|  | **IV-62** | **27%** |  | **IV-71** | **0%** |
|  | **IV-63** | **19%** |  | **IV-72** | **0%** |
|  | **IV-64** | **0 %** |  | **IV-73** | **0%** |

***Tableau IV-7*** *: Résultats de la cyclisation radicalaire dans les conditions* ***2*** *(DLP/PhCl)*

Dans l'ensemble, les réactions de cyclisation donnent des résultats satisfaisants, avec des milieux réactionnels assez propres et faciles à purifier. À quelques exceptions près, sur lesquelles nous reviendrons ci-après, les rendements varient entre 38% et 71%, mais sont pour la plupart légèrement inférieurs aux 63% obtenus pour le composé **IV-56** sur lequel l'optimisation a été faite.

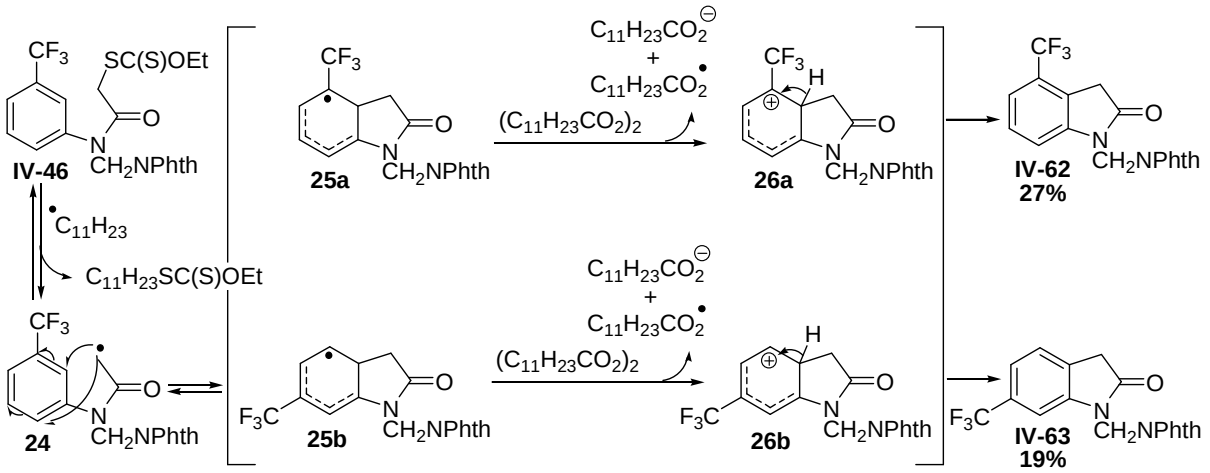



***Schéma IV-15*** : *Mécansime de la cyclisation radicalaire aromatique au départ de* **IV-46**

Il est aussi intéressant de noter que pour le composé **IV-46** non symétrique, avec un unique groupe trifluorométhyle en *méta*, les deux produits possibles de cyclisation ont été obtenus, mais dans des proportions différentes *(cf.* schéma IV-15). Le composé **IV-62** (cyclisation du côté du trifluorométhyle) et le composé **IV-63** (cyclisation du côté opposé) sont obtenus avec un rendement global de 46%, mais dans un rapport 1.5:1. Cependant la réaction n'a été réalisée qu'une seule fois et l'écart semble trop faible pour pouvoir justifier *a priori* d'un quelconque effet orientateur.

Concernant les exceptions évoquées ci-avant, les différents types de problèmes qui se sont présentés sont les suivants:

- ***Composé IV-59 (4-Nitro) : Dégradation rapide in situ du précurseur radicalaire, avant même l'addition d'initiateur***.

Il a déjà été constaté que les nitroaromatiques sont incompatibles avec la chimie radicalaire, au contraire des nitroalcanes. Le trinitrobenzène est ainsi connu pour être un très bon inhibiteur radicalaire.

- ***Composés IV-64 et IV-65 (2-*Cl*) : Dégradation du précurseur radicalaire, après addition d'initiateur***.

Tous les substrats de départ en questions possèdent un groupement volumineux en *ortho*. Les RMN des bruts indiquent qu'il n'y a pas de présence du produit attendu, que le produit de réduction prématurée est minoritaire (30% maximum) et que de nombreux sous-produits sont présents. La purification n'a permis d'isoler que des mélanges complexes et aucune structure n'a pu être identifiée.

Ces résultats sont à mettre en regard des résultats fortuits obtenus par le docteur El Qacemi lors de ses travaux sur les cyclisations radicalaires de types smiles[41,196]. En effet dans le cas des composés de type **MEQ5** possédant à la fois un chlore en *ortho* sur l'aromatique et un groupe protecteur *tert*-butyle sur l'amide, le produit obtenu n'est pas celui de la cyclisation sur le cycle aromatique formant le cycle à 5 chaînons, mais **MEQ6** qui est issu d'un transfert radicalaire 1,3.

L'explication avancée *(cf.* schéma IV-16) est que la répulsion entre l'atome de chlore encombrant et le groupement *tert*-butyle porté par l'azote empêche le radical de cycliser en position *ortho*, mais le force à cycliser de manière *ipso* pour former le cycle à 4 chaînons. Ce cycle est particulièrement tendu et instable, et le radical formé n'a alors que deux possibilités d'évolution pour ré-aromatiser le système : soit la fragmentation de la liaison carbone-carbone nouvellement formée, soit la fragmentation de l'autre liaison du cycle à 4 chaînons, i.e. la liaison carbone-azote, et ainsi conduire à la formation d'un radical amidyle. Ce radical est très réactif et arrache facilement un hydrogène dans le milieu, particulièrement avec un solvant comme l'octane, drainant ainsi l'équilibre vers l'amide non cyclique **MEQ6**.

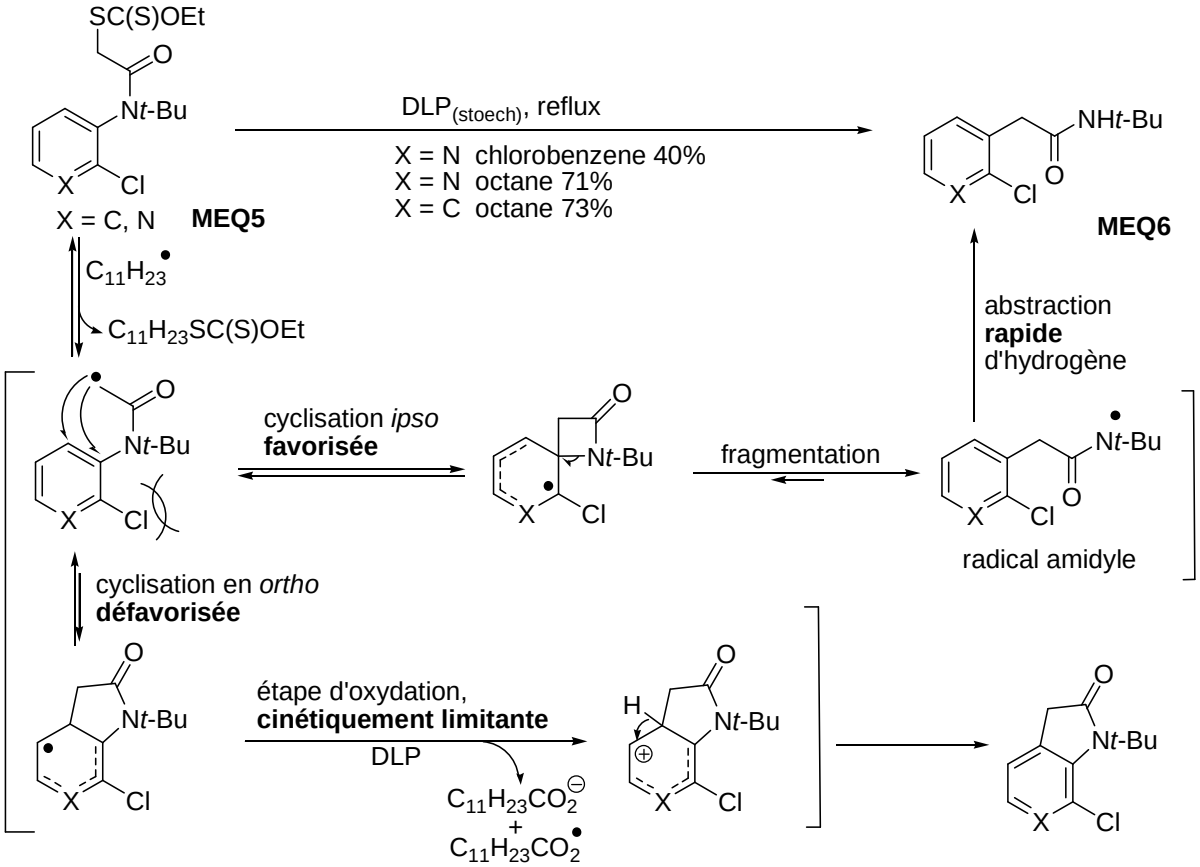



***Schéma IV-16*** : *Mécansime de la cyclisation radicalaire aromatique au départ de* **MEQ5**[41,196]

Dans le cas où le groupement protecteur porté par l'azote est moins encombrant, le produit de transposition est obtenu en proportion moins importante et en mélange avec le produit de

cyclisation en *ortho*. Ainsi avec un méthyle, seul le produit de cyclisation en ortho est obtenu, alors qu'avec un isopropyle, un mélange *ortho*/transfert 1,3 est obtenu.

Dans notre cas, le groupement protecteur méthylphtalimide est d'un encombrement intermédiaire entre un simple méthyle et un *tert*-butyle. Par conséquent dans le cas des composés **IV-45** et **IV-47**, où un chlore est effectivement présent en position *ortho*, le méthylphtalimide pourrait avoir un effet pertubateur sur la cyclisation, ce qui expliquerait l'absence des produits attendus **IV-64** et **IV-65**. Il faut cependant noter que les produits de transposition 1,3 n'ont pas pu être clairement mis en évidence dans ces deux réactions.

Enfin, au vu de ces résultats, le composé **IV-48** issu de la 2,5-dichloroaniline n'a pas été engagé dans cette réaction de cyclisation. De même, nous n'avons pas poursuivi la synthèse du produit issu de la 2-trifluorométhylaniline **IV-08** au-delà de l'étape de protection, puisqu'il a été observé que le même résultat survenait quand le chlore était remplacé par un groupe trifluorométhyle.

- ***Composé IV-66 (2-*OMe*) : Produit obtenu avec un faible rendement***

Fait intéressant cependant, dans le cas du composé **IV-49** avec un groupement méthoxy en *ortho*, le produit attendu de cyclisation **IV-66** est bien obtenu, bien qu'avec un rendement très modéré de 26%. Or dans le cas précédent, avec un méthoxy à la place du chlore en *ortho*, le docteur Qacemi avait obtenu des mélanges complexes de produits, incluant en faibles proportions du produit réduit ainsi que du produit de transfert. Ce résultat laissait donc présager dans notre situation une dégradation du précurseur radicalaire, sans obtention du produit de cyclisation. Cette différence de réactivité vient probablement de l'encombrement stérique moins marqué du groupement methylphtalimide comparé au groupe *tert*-butyle.

- ***Composé IV-69 (2-*F*, i.e. tétrafluoro) : Produit réduit très majoritaire*.**

La rapport entre produit attendu et réduit en RMN est très défavorable, i.e. 1:2.4, et de nombreux sous produits semblent être présents en CCM (bien que la RMN du brut soit elle plutôt propre). Cette fois-ci l'explication ne peut pas être celle avancée ci-dessus avec le chlore en *ortho*. En effet le fluor présente un encombrement stérique trop faible pour imposer une quelconque gêne. Par contre l'étape d'oxydation du radical obtenu après la cyclisation pourrait poser problème, car le cycle est déjà très pauvre électroniquement.

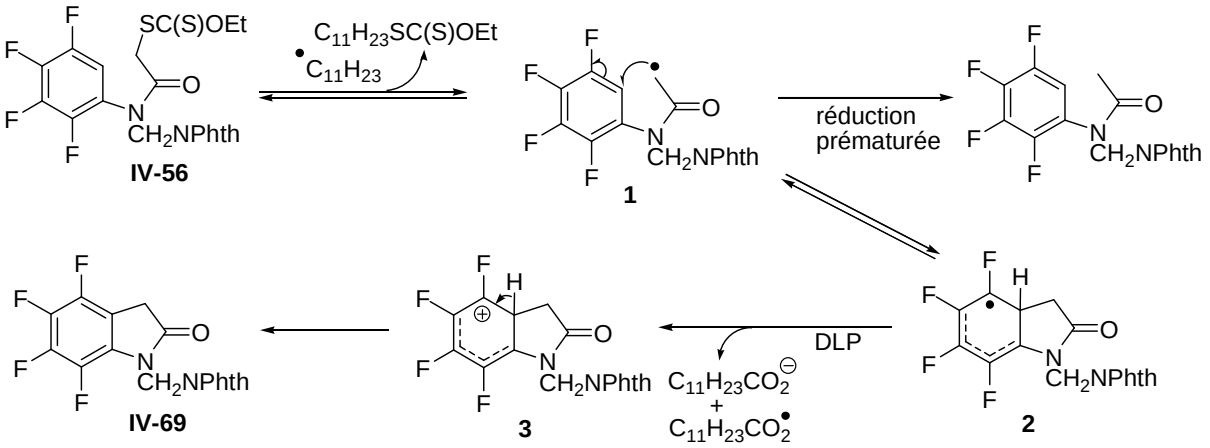



***Schéma IV-17*** : *Mécanisme de la cyclisation radicalaire aromatique au départ de* **IV-56**

- ***Composés IV-72 et IV-73 (issus des aminopyridines) :***

Les deux cas sont très différents. Dans le cas du précurseur **IV-54** issu de la 4-aminopyridine, la RMN du brut semble indiquer majoritairement la dégradation du composé de départ, avec une faible quantité de réduit et d'un autre sous produit, en rapport 3:7, sous produit qui n'a pas pu être isolé propre et identifié.

Dans le cas du précurseur **IV-55** issu de la 3-aminopyridine, la RMN du brut indique la formation du réduit, ainsi que les deux produits possibles (régioisomères) de cyclisation, dans un rapport 2:8, et sans trop de dégradation du produit de départ. Cependant les deux produits de cyclisation se sont avérés impossibles à séparer l'un de l'autre et même du produit de réduction, ce qui n'a pas permis d'avoir d'échantillon propre pour analyses afin de confirmer les structures.

# 5. Déprotection

## a. Étude des conditions de déprotection

Il existe de nombreuses conditions de déprotection d'un groupe phtalimide, que l'on peut essentiellement classer en trois catégories :

- A base d'une amine :
  - Méthylamine[197] ou butylamine[198] dans l'éthanol, à température ambiante puis au reflux,
  - $N^1$,$N^1$-diméthyl-propane-1,3-diamine[199] dans un mélange méthanol/ triéthylamine à 0°C,
  - Ethylènediamine[200] dans le *n*-butanol à 90°C.

- A base d'une hydrazine :
  - Hydrazine dans l'éthanol, puis traitement par de l'acide chlorhydrique dilué[201,202],
  - Méthylhydrazine dans le benzène à température ambiante[203],
  - Phénylhydrazine et tributylamine dans un alcool au reflux[204],
  - Acétate d'hydrazine dans le méthanol au reflux[205].
- A base de borohydrure de sodium :
  - dans un mélange propanol/eau, puis traitement par de l'acide acétique[206,207].

À noter que l'utilisation d'hydrate d'hydrazine à basse température dans un mélange dichlorométhane/méthanol présente un intérêt particulier *(cf.* schéma IV-18). Ainsi Inoue *et al.*[208,209], lors la synthèse de la surugatoxine, s'appuie sur ces conditions de déprotection du groupe phtalimide, qui ont permeis d'obtenir **SI2** de façon sélective par rapport à la fonction ester et au noyau oxindole présents.

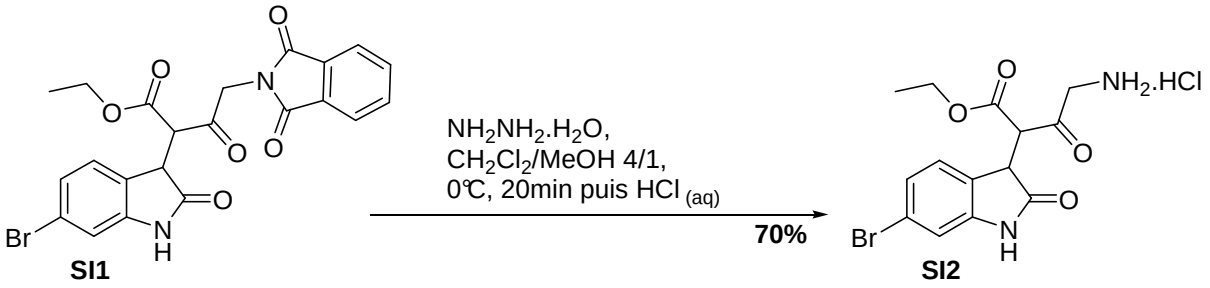



***Schéma IV-18*** : *Déprotection sélective de l'intermédiaire* **SI1** *dans la synthèse de la surugatoxine*[208,209]

Dans notre cas, il est nécessaire de déprotéger le phtalimide sans toucher au noyau oxindole, mais tout en procédant en même temps à la rétroformylation. Cependant, la fonction amine libérée après la déprotection du phtalimide est *a priori* relativement fragile et la présence d'eau en milieu légèrement acide devrait pouvoir permettre de procéder assez facilement à la rétroformylation.

Le résultat du screening des différentes conditions est donné ci-dessous *(cf.* tableau IV-8). Le borohydrure de sodium, même dans des conditions relativement douces, donne un mélange complexe de produits non-identifiés. L'utilisation de méthylamine, soit dans l'eau soit dans l'éthanol, donne des résultats mitigés, allant de la dégradation pure et simple du produit (en cas de large excès de méthylamine) à l'obtention de l'intermédiaire amine libre sans qu'il soit possible de procéder à la rétroformylation (en cas de quantité quasi-stœchiométrique de méthylamine, à température ambiante ou avec chauffage). Cependant il s'est avéré que l'utilisation d'hydrate

d'hydrazine (conditions **8** et **9**) fournissait des résultats acceptables, bien que les rendements restent modérés, entre 53% et 66%.

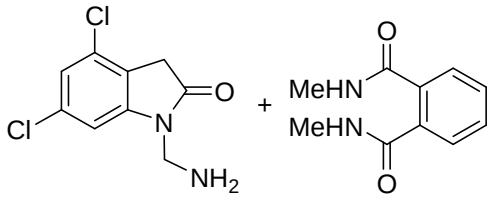
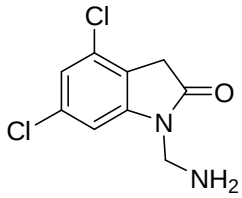
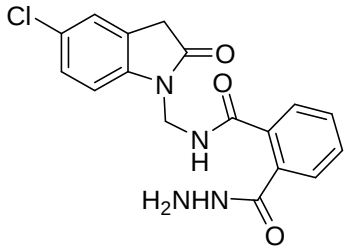
| | Composé de départ | Conditions | Rendement | Commentaire |
|---|---|---|---|---|
| 1 | **IV-67** | 1.5 eq $NaBH_4$, propanol/eau | 0% | Mélange complexe de produits non identifiés |
| 2 | **IV-66** | large excès $MeNH_2$ 33% w/w dans l'éthanol, EtOH, 0.1M, $T_a$, 1h | **IV-74** 18% | Dégradation importante |
| 3 | **IV-56** | large excès $MeNH_2$ 40% w/w dans l'eau, EtOH, 0.2M, $T_a$, 1h | 0% | Dégradation |
| 4 | **IV-67** | 2.0 eq $MeNH_2$ 33% w/w dans l'éthanol, EtOH, 0.1M, $T_a$, 15min | 0% | Mélange inséparable des deux intermédiaires  |
| 5 | **IV-67** | 2.5 eq $MeNH_2$ 33% w/w dans l'éthanol, EtOH, 0.1M, 1h à $T_a$ puis $HCl_{(aq)}$ 2h à $T_a$ puis 2h à 60°C | 0% | Pas d'évolution supplémentaire de l'intermédiaire  |
| 6 | **IV-67** | 2.5 eq $MeNH_2$ 33% w/w dans l'éthanol, EtOH, 1h à 50°C | 0% | Dégradation |
| 7 | **IV-58** | 5.0 eq $NH_2NH_2.H_2O$, EtOH, 0.1M, 60°C, 5min | | Obtention de l'intermédiaire  |
| 8 | **IV-67** | 2.0 eq $NH_2NH_2.H_2O$, EtOH, 0.4M, 1h à $T_a$ puis 2h à 60°C | **IV-75** 53% | |
| 9 | **IV-58** | 5.0 eq $NH_2NH_2.H_2O$, EtOH, 0.1M, 10min à $T_a$ puis 4h à 80°C | **IV-76** 66% | |

***Tableau IV-8*** *: Résultats des essais de conditions de déprotection*

### b. Résultats

Nous avons donc décidé d'utiliser les conditions précédentes **9** à base d'hydrate d'hydrazine afin d'effectuer la déprotection d'une partie des produits de cyclisation obtenus précédemment *(cf.* schéma IV-19).

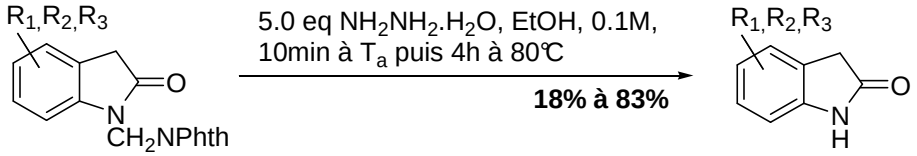



***Schéma IV-19*** : *Déprotection des produits de cyclisation dans les conditions* **9**

Les résultats sont résumés ci-dessous *(cf.* tableau IV-9). On constate une forte variation d'efficacité dans la déprotection, avec une moyenne aux environs des 45-60%, le meilleur rendement étant de 83%. Parmi les raisons pouvant expliquer ces rendements relativement faibles et variables, on peut principalement citer le temps de réaction et la température de chauffage.

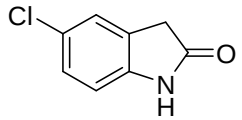
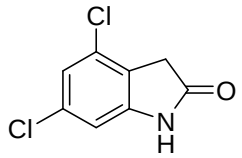
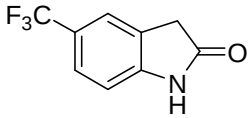
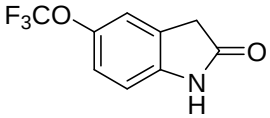
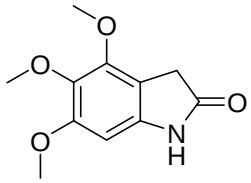
| Départ | Produit | | Rendement |
|---|---|---|---|
| **IV-58** |  | **IV-76** | **66%** |
| **IV-67** |  | **IV-75** | **53%** |
| **IV-60** |  | **IV-77** | **48%** |
| **IV-61** |  | **IV-78** | **51%** |
| **IV-70** |  | **IV-79** | **83%** |

***Tableau IV-9*** *: Résultats des réactions de déprotection*

En effet si le temps de réaction n'est pas suffisamment long, on risque d'avoir encore une proportion non négligeable de l'intermédiaire d'addition de l'hydrazine sur le phtalimide. Cet intermédiaire est très difficile à suivre en RMN, mais aussi en CCM, car il co-migre avec le spot d'hydrazine. De la même façon, on risque aussi d'avoir une proportion non négligeable de l'intermédiaire amine libre non déformylé. Enfin si la température de chauffage est trop haute, il y

a un risque d'addition sur la fonction amide de l'oxindole et d'ouverture du cycle. Par manque de temps, nous n'avons pas pu réaliser une meilleure optimisation des conditions de déprotection.

## 6. Conclusions & perspectives

En conclusion, nous avons donc mis en place une voie de synthèse d'oxindoles, qui présente un certain nombre d'attraits :

- Protocole applicable sur de larges échelles (>50g jusqu'à l'étape radicalaire, au moins 10g pour l'étape radicalaire),
- Purification par simple filtration – avec d'excellents rendements – jusqu'à l'étape de cyclisation radicalaire,
- Faible coût des réactifs de protection (phtalimide, formaldéhyde aqueux),
- Large éventail des substrats de départ (anilines),
- Bonne latitude en terme de groupes fonctionnels : halogènes, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxy. La chimie radicalaire des xanthates est connue pour sa grande tolérance en terme de groupes fonctionnels, ce qui laisse envisager de plus amples possibilités.
- Bonne latitude en terme de substitution de cycle : *para-*, *méta-* (grâce à l'amélioration des rendements de la protection sous forme de méthylphtalimide), *ortho-* (mais uniquement compatible à priori avec un fluor ou un méthoxy au niveau de l'étape de cyclisation radicalaire), et polysubstitution (*méta-méta*, *méta-para-méta*, et sous conditions *para-méta*).

**Cependant, au vu des résultats obtenus, trois limitations majeures sont apparues :**

- La première limitation concerne les conditions de déprotection, dont les rendements moyens de 40% à 60% sont trop limités pour que la méthodologie puisse présenter un réel interêt. Deux pistes semblent se dessiner :
    - Les conditions à base d'hydrazine ont donné les meilleurs résultats pour l'instant, il resterait donc à tester les autres hydrazines possibles citées ci-avant (méthylhydrazine[203], phénylhydrazine[204], acétate d'hydrazine[205]), tout en travaillant sur le solvant de réaction (comme un mélange dichloroéthane/méthanol, par analogie avec le mélange dichlorométhane/méthanol de la synthèse de la surugatoxine[208,209] ) et la durée de chauffage.
    - Les conditions **6** à base de méthylamine (conditions les plus douces en termes de nombre d'équivalents et de chauffage) permettaient de déprotéger le phtalimide

assez proprement, mais sans permettre la rétroformylation. Il pourrait éventuellement être intéressant de tester d'autres amines parmi celles citées avant (*n*-butylamine[198], $N^1$,$N^1$-diméthyl-propane-1,3-diamine[199], éthylènediamine[200]) suivi d'un traitement par un acide doux (en milieu aqueux ou non).

- La seconde limitation concerne le rendement de l'étape de cyclisation radicalaire. La courte optimisation réalisée montrait l'importance de la température de chauffage (et donc du solvant) afin de facilement franchir la barrière d'activation de l'étape d'oxydation. Cependant, le rendement en produit isolé de la réaction avec le dichlorobenzene (180°C) et le DTBP comme initiateur/oxydant radicalaire s'est avéré inférieur à celui de la réaction utilisant le chlorobenzène (130°C) et le DLP.
  Il pourrait être intéressant de tester d'autres conditions réactionnelles, comme l'utilisation d'un mélange de DTBP (pour l'initiation) et d'un autre initiateur radicalaire meilleur oxydant, comme le peroxyde de dibenzoyle (DBP).

- La troisième limitation – ***et la plus importante*** – est la réactivité du groupe protecteur méthylphtalimide dans les réactions radicalaires. En effet, au cours des expériences de cyclisation, il avait été remarqué dans un certain nombre de cas, en particulier ceux des rendements faibles ou nuls, que du phtalimide était présent en quantité non négligeable dans le brut final. Ce fait expérimental a été mieux compris après les travaux du docteur Béatrice Sire sur le xanthate de phtalimide[70], au cours desquels il est apparu qu'un radical sur le carbone en α de l'azote du phtalimide était particulièrement stabilisé *(cf.* schéma IV-20). Ce qui signifie que dans des conditions de cyclisation radicalaire, un hydrogène porté par le $CH_2$ du groupement protecteur peut facilement être arraché. Le radical CH• obtenu est alors oxydé, entrainant l'élimination prématurée du phtalimide. Le substrat, sans ce groupe protecteur sur l'azote, a alors plus de difficulté pour adopter la conformation *s-trans* de la chaîne par rapport au noyau aromatique, nécessaire pour réaliser la cyclisation.

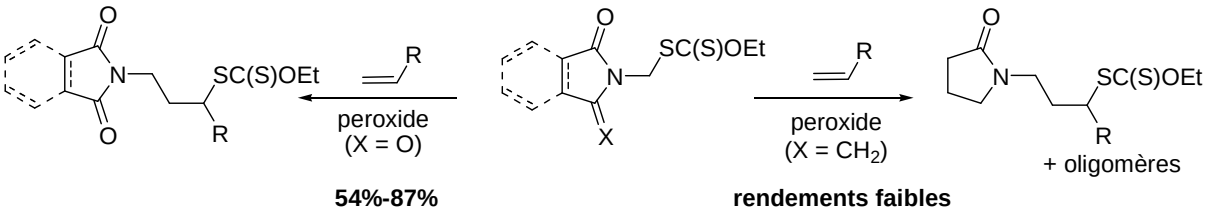



***Schéma IV-20*** : *Résultats sur la stabilisation d'un radical en α d'un phtalimide par le docteur Sire*[70]

Au vu de ce dernier enseignement, les travaux sur ce sujet n'ont donc pas été poursuivis plus loin.

# Partie III

# Principales méthodes de synthèse de polycycles hétéro-aromatiques azotés

# Introduction

Le but de ce chapitre est de présenter une revue de la littérature centrée sur les méthodes de synthèse qui s'offrent à un chimiste pour accéder à un certain nombre de polycycles hétéro-aromatiques azotés. Nous nous intéresserons d'abord dans le chapitre V aux structures indiquées ci-dessous *(cf.* schéma V-1), car ce sont entre autre ces structures que nous allons retrouver dans la suite de nos travaux. En raison du nombre de structures présentées, ce chapitre n'aura pas pour but d'être une revue exhaustive des différentes méthodes de synthèse, mais de proposer un rapide état des lieux des travaux les plus significatifs sur le sujet.

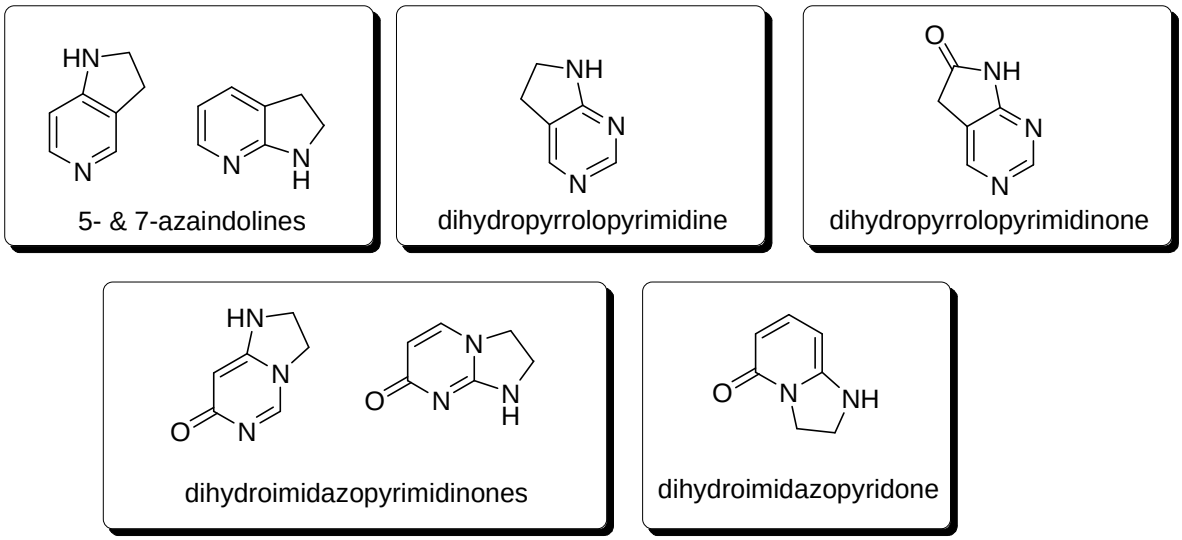



***Schéma V-1** : Noyaux hétéro-aromatiques azotés traités dans le chapitre V*

Nous présenterons plus en détail dans le chapitre VI les résultats récents developpés au laboratoire par le docteur Myriem El Qacemi sur les applications de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse d'un certain nombre de polycycles hétéro-aromatiques azotés, incluant en particulier les 5-azaindolines, les 7-azaindolines et les dihydroimidazopyridones, car c'est suite à ces résultats que les travaux présentés dans cette thèse ont été développés.

# Chapitre V Revue de la littérature

La structure de chacun des composés étudiés dans ce chapitre est la même, à savoir un cycle non-aromatique à 5 atomes incluant un azote, accolé à un cycle aromatique à 6 atomes comprenant un ou deux azote(s). Par conséquent nous avons choisi de présenter les principales voies de synthèse de façon identique pour chacun des composés. Nous détaillerons donc d'abord les réactions d'interconversion à partir de cycles hétéro-aromatiques préformés, puis les réactions impliquant la formation du cycle à 5 chaînons correspondant et enfin celles impliquant la formation du cycle à 6 chaînons correspondant.

## 1. Méthodes de synthèse d'azaindolines

Les noyaux indoles et indolines sont présents dans un grand nombre de produits naturels comme les alcaloïdes issus de plantes ou d'organismes marins. Comparativement, les noyaux azaindoles et azaindolines sont beaucoup plus rares, et à notre connaissance, aucun noyau de type 4-aza, 5-aza ou 6-aza n'a encore été recensé dans la nature.

### a. Interconversion avec un cycle hétéro-aromatique préformé

Les azaindolines sont l'équivalent réduit des azaindoles et elles peuvent être obtenues par interconversion *via* une simple réaction de réduction d'azaindoles (voir d'azaoxindoles). De par le nombre de méthodes permettant de synthétiser des azaindoles, cette approche semble particulièrement attrayante. Dans la pratique cependant, les exemples de telles réductions sont relativement limités pour les 7-azaindoles et quasi-inexistants pour les 5-azaindoles.

On peut malgré tout citer l'exemple suivant tiré des travaux de Grifantini *et al.*[210] *(cf.* schéma V-2) lors de leur approche de nouveaux agents anti-tumoraux proches de l'adénosine : l'hydrogénation catalytique de **MG1** à partir de nickel de Raney et d'une pression modérée de dihydrogène permet de réduire une fonction nitro aromatique, mais pas un noyau azaindole. Pour obtenir l'azaindoline **MG3**, il est nécessaire d'utiliser des conditions plus dures, avec du palladium sur charbon et une pression de dihydrogène plus élevée.

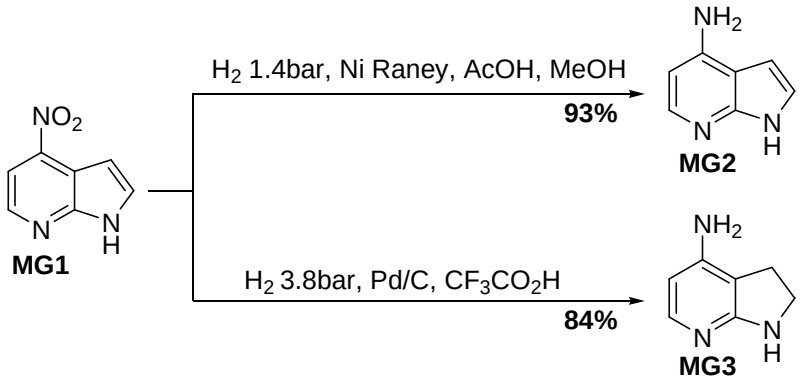



***Schéma V-2** : Synthèse d'azaindoline par réduction d'azaindoles*[210]

### b. Formation du cycle dihydropyrrolidine

Un certain nombre d'approches existe pour la synthèse d'un cycle pyrrole accolé à une pyridine[211]. Malheureusement les méthodes sont moins nombreuses lorsqu'il s'agit d'un cycle pyrrolidine. Trois solutions principales existent : soit par substitution nucléophile, soit par métallation *ortho*-dirigée ou bien par chimie radicalaire.

#### *Par substitution nucléophile*

Yakhontov *et al.*[212] ont proposé une approche simple se fondant sur une double substitution nucléophile – aromatique et aliphatique – de composés **LY1**, pour à la fois introduire l'azote sur le noyau pyridine et pour former le noyau pyrrolidine, conduisant ainsi à l'azaindoline **LY2** *(cf.* schéma V-3). Cependant les conditions réactionnelles particulièrement dures, ammoniac dans l'éthanol chauffé à 200°C, ainsi que la difficulté d'accès aux précurseurs **LY1** n'ont pas favorisé le développement ultérieur de cette approche.

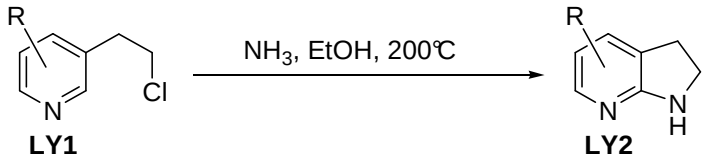



***Schéma V-3** : Synthèse de 7-azaindolines par double substitution nucléophile*[212]

#### *Par métallation ortho-dirigée*

Les travaux menés par Turner *et al.*[213] ont montré que l'utilisation d'un groupement protecteur pivaloyle sur des aminopyridines permettait de réaliser une métallation *ortho*-dirigée par du lithium et ainsi d'accéder à des azaoxindoles *via* la carbonylation du dianion formé. Cette méthode a par la suite été étendue par Spivey *et al.*[214]aux aminopyridines protégées par un groupement *tert*-butyl carbonate, permettant la synthèse d'azaindolines *via* l'utilisation d'oxyde d'éthylène *(cf.* schéma V-4). L'azaindoline **AS3** est ainsi obtenue à partir de l'aminopyridine **AS1** en deux étapes avec un rendement de 71%.

Cette méthodologie a par la suite été appliquée avec succès par Devillers *et al.*[215] à la synthèse d'un précurseur **ID3** d'un analogue azoté de l'inhibiteur de phosphodiestérases **ID4** *(cf.* schéma V-4).

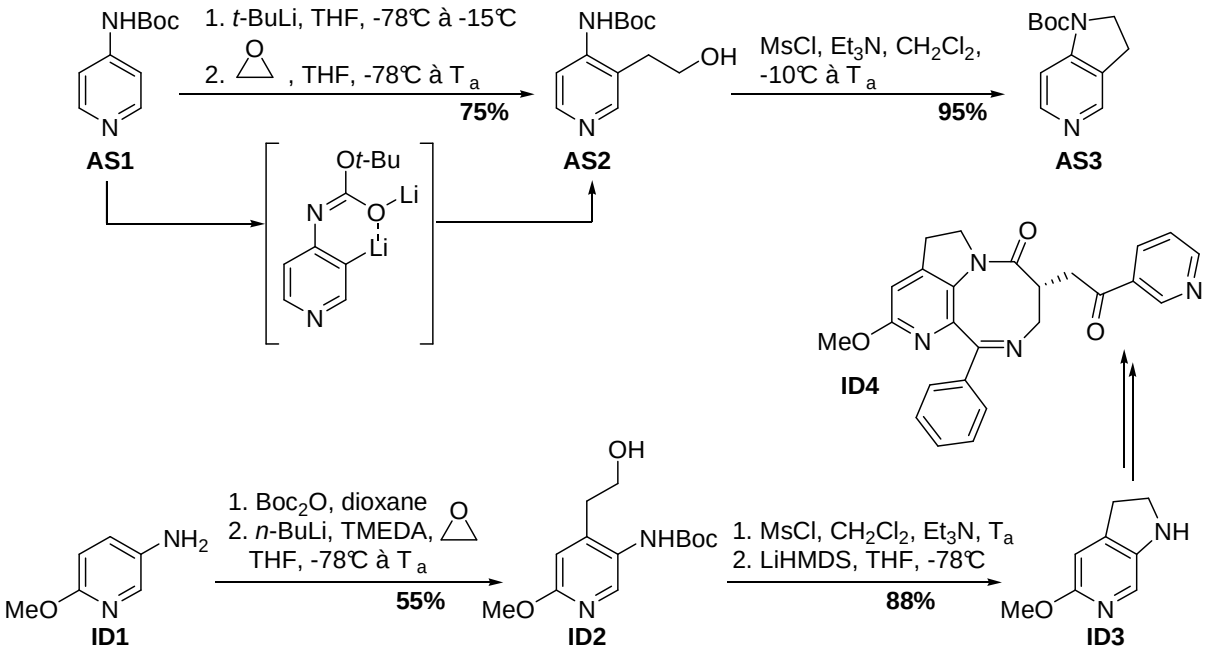



***Schéma V-4** : Synthèse de 5- et 6-azaindolines par ortho-métallation dirigée*[214,215]

Cette approche a par la suite été utilisée dans les laboratoires Merck par Davies *et al.*[216] pour la préparation cette fois de 7-azaindolines **AD2** à partir de 2-aminopyridines protégées **AD1**, ce qui illustre la généralité de cette méthode *(cf.* schéma V-5).

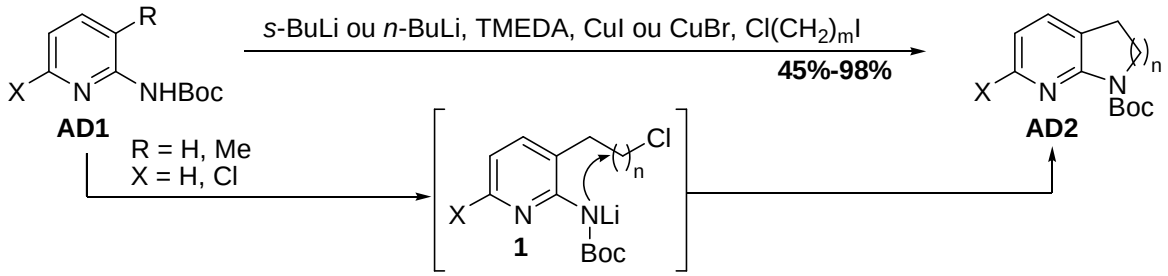



***Schéma V-5** : Synthèse de 7-azaindolines par ortho-métallation dirigée*[216]

### *Par chimie radicalaire*

La chimie radicalaire est particulièrement efficace pour la formation de cycle à 5 chaînons, et elle s'est révélée très adaptée pour la formation d'azaindolines à partir de pyridines. Ainsi une voie possible a été proposée par Alvarez-Builla *et al.*[217] et s'appuie sur une étape clé de cyclisation radicalaire au départ de l'aminopyridine **JAB1**, comportant une oléfine comme accepteur radicalaire et un brome aromatique en position 3, permettant de générer le radical en utilisant du *tris*(triméthylsilyl)silane et de l'AIBN. Cependant cette approche est relativement limitée dans la mesure où elle ne permet de former le produit voulu **JAB2**, résultant d'une cyclisation 5-*exo*,

qu'en mélange avec deux autres produits de cyclisation selon un ratio 3:1:3. Ces deux sous-produits **JAB3** et **JAB4** sont issus d'une cyclisation 6-*endo* pour le premier et pour le second d'un transfert-1,5 d'hydrogène formant un radical acétyle, suivi d'une cyclisation 5-*exo* sur l'alcène *(cf.* schéma V-6).

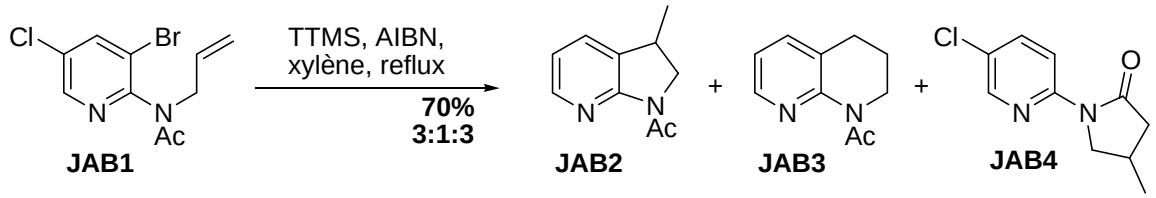



***Schéma V-6** : Synthèse d'azaindoline par cyclisation radicalaire d'un radical aryle sur une oléfine*[217]

Une autre approche developpée par Johnston *et al.*[218] *(cf.* schéma V-7) consiste à former cette fois non pas la liaison carbone $C^3$ – carbone aromatique $C^{3a}$, mais la liaison carbone aromatique $C^{7a}$ – azote $N^1$. Cette approche originale s'appuie sur la création d'un radical aryle généré à l'aide d'hydrure de tributylétain à partir de la bromopyridine **JJ1**, suivie de l'addition intramoléculaire sélective sur l'atome d'azote de la double liaison d'une imine. L'azaindoline **JJ2** est ainsi obtenue avec un rendement de 50%. Cette méthode a pu être étendue à la synthèse de dérivés d'acides aminés énantiopurs de type **JJ5** incluant un noyau 7-azaindoline[219].

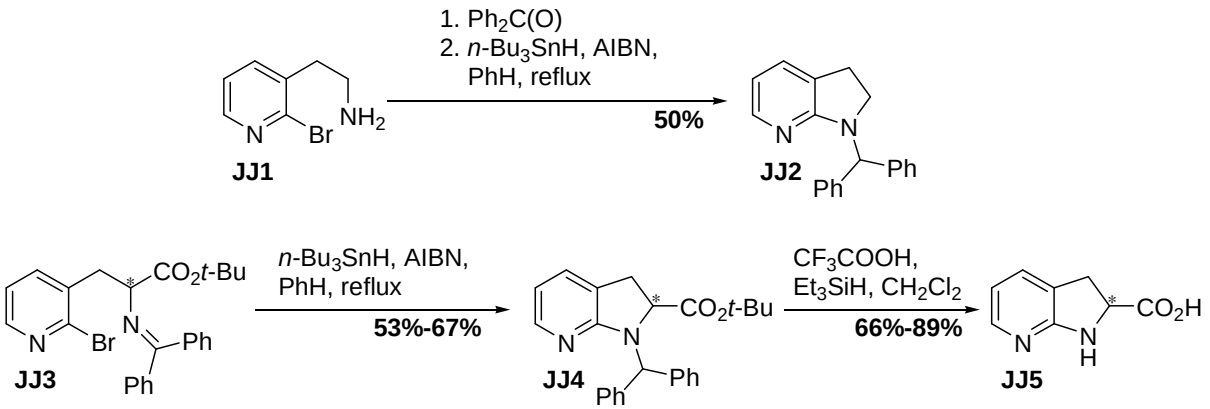



***Schéma V-7** : Synthèse d'azaindolines par cyclisation radicalaire d'un radical aryle sur une imine*[218,219]

Les deux méthodes précédentes s'appuyent sur une synthèse à une étape, où le radical est directement généré sur le substrat avant d'être engagé dans la cyclisation. Mais il est possible de procéder *via* une séquence en deux temps, de type addition radicalaire / cyclisation radicalaire. Ainsi l'utilisation de l'alkoxyamine de Tordo par Ciufolini *et al.*[220] permet de générer par fragmentation à haute température (120°C) des radicaux *tert*-butyles qui peuvent s'additionner intermoléculairement sur l'oléfine **MC1**. L'intermédiaire radicalaire obtenu **2** cyclise préférentiellement en position 2 de la pyridine pour conduire à la 4-azaindoline **MC2** avec un rendement modéré de 30% *(cf.* schéma V-8).

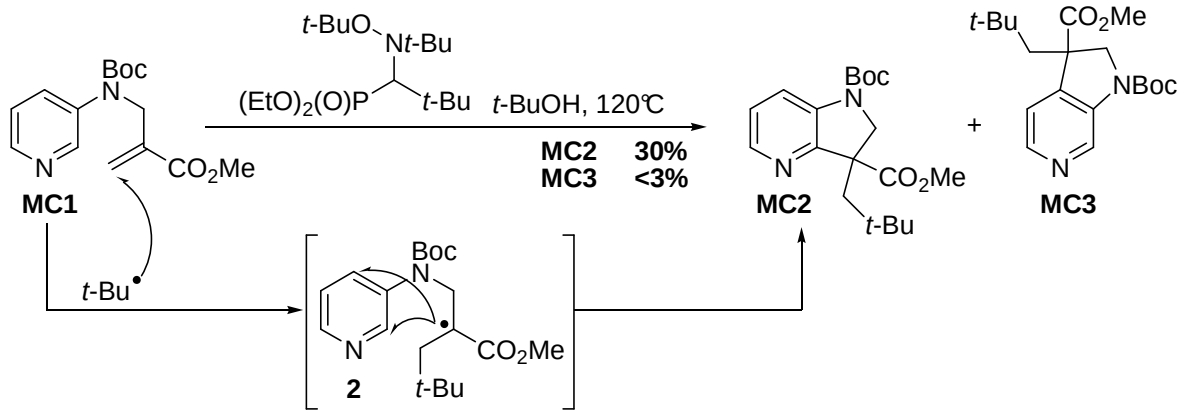



***Schéma V-8** : Synthèse de 4-azaindolines via l'utilisation de l'alkoxyamine de Tordo*[220]

Les séquences d'addition / cyclisation radicalaire ont été l'objet de nombreuses études au laboratoire, en particulier pour l'obtention d'azaindolines, comme en témoigne l'exemple suivant qui est une variante de la réaction de Leuckart[221] (réaction qui permet la synthèse de thiophénols à partir de sels de diazonium). Le traitement de l'aminopyridine **LT1** par du nitrite de sodium en milieu acide aqueux puis par du sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium permet l'obtention d'un xanthate de *S*-aryldiazo **3**, qui se décompose spontanément en un radical aryle **5**, qui s'additionne intramoléculairement sur l'oléfine présente pour conduire, après propagation de la chaîne, à la 7-azaindoline **LT2**[222,223] *(cf.* schéma V-9).

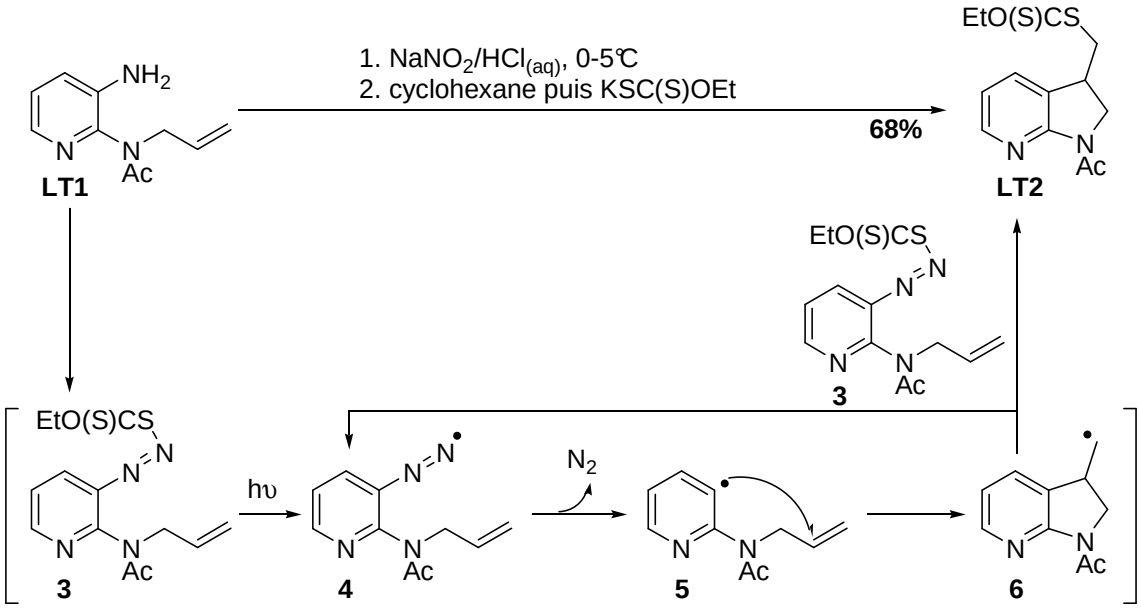



***Schéma V-9** : Variante de la réaction de Leuckart. Application à la synthèse de 7-azaindoline*[222,223]

Il est important de noter que la liaison azote-soufre de l'intermédiaire *S*-aryldiazo est très sensible, et qu'une simple irradiation lumineuse à température ambiante permet d'initier la séquence radicalaire. Afin de limiter les risques d'explosion de ce type de composés, la réaction est donc effectuée en milieu biphasique eau/cyclohexane tout en ajoutant le sel de xanthate par petites

quantités, ce qui permet de limiter la formation et l'accumulation du diazoxanthate **3** dans la phase organique.

Il existe d'autres xanthates que les *S*-aryldiazo permettant d'accéder efficacement aux azaindolines, mais leur étude précise fera l'objet du chapitre VI suivant.

### c. Formation du cycle pyridine

#### *Par réaction de Diels-Alder*

Les premiers exemples de synthèse d'azaindolines par cycloaddition de Diels-Alder sur des triazines remontent aux annéees 1980 avec les travaux de Mörhle *et al.*[224]. Taylor *et al.*[225-227] ont par la suite étendu cette méthodologie aux 1,2,4-triazines de type **ET1** comportant une chaîne avec une fonction alcyne *(cf.* schéma V-10). De leur côté Van der plas *et al.*[228] ont étendu la méthode à des pyrimidines de type **HVP1** comportant elles aussi une chaîne incluant une fonction alcyne.

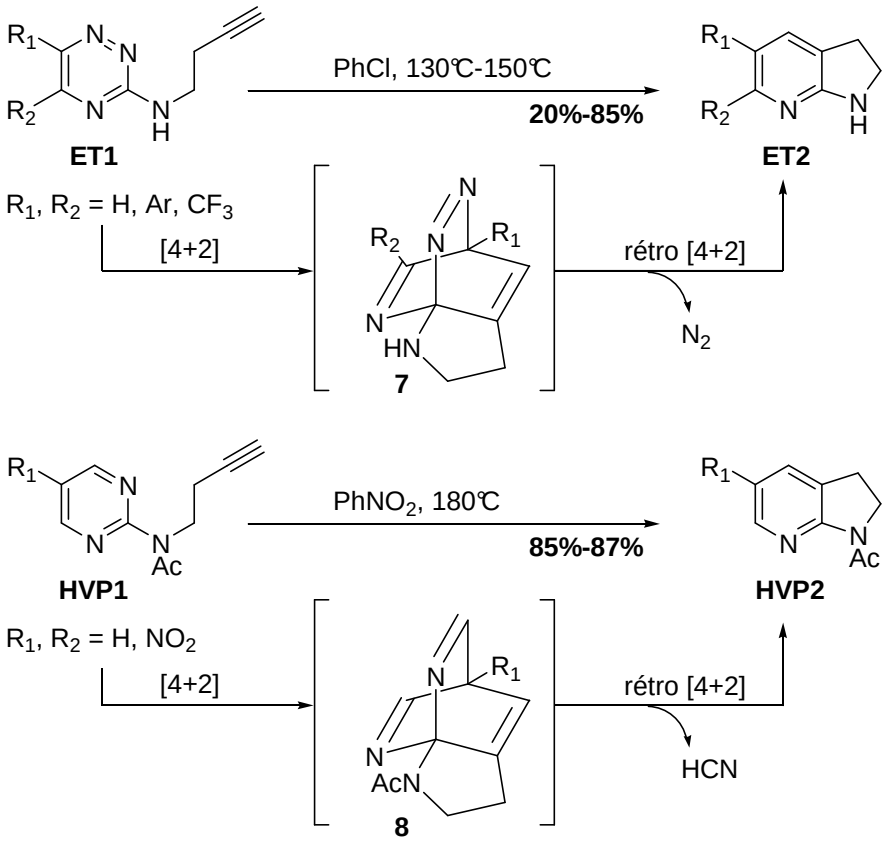



***Schéma V-10** : Synthèse d'azaindolines par cycloaddition intramoléculaire de Diels-Alder*[225-227,228]

Dans les deux cas, le mécanisme procède par une cycloaddition [4+2], suivie d'une rétro-[4+2] avec élimination soit de diazote, soit de cyanure d'hydrogène. Au final les 7-azaindolines **ET2** et **HVP2** sont obtenues avec des rendements pouvant monter jusqu'à 87%. Cependant les

conditions de réaction sont relativements dures, avec une température variant entre 130°C et 180°C, ce qui limite le potentiel d'application à des substrats fragiles.

Plus récemment Zhu *et al.*[229] ont enrichi cette approche en la combinant avec une réaction multicomposants à base d'amine, d'aldéhyde et d'isocyanoacétamide **JZ1** qui, suivie d'une cycloaddition de Diels-Alder, permet un accès aux 6-azaindolines **JZ2** *(cf.* schéma V-11). La réaction entre l'amine et l'aldéhyde permet la formation d'un intermédiaire iminium **9** qui réagit avec l'isocyanure **JZ1** pour former un nitrolium **10**. Celui-ci subit alors une cyclisation conduisant après isomérisation à un oxazole **11**, qui va lui-même subir une Diels-Alder intramoléculaire avec l'alcène présent dans l'isocyanoacétamide de départ pour donner **12**. Cet intermédiaire, après la perte d'une molécule d'eau, conduit à la 6-azaindoline **JZ2**. Le rendement global, compris entre 33% et 67%, est plutôt modéré, mais cette réaction permet d'accéder en une seule étape à des azaindolines richement fonctionnalisées. Cependant la principale limitation de cette approche réside dans la nécessité de préparer les isocyanures **JZ1**.

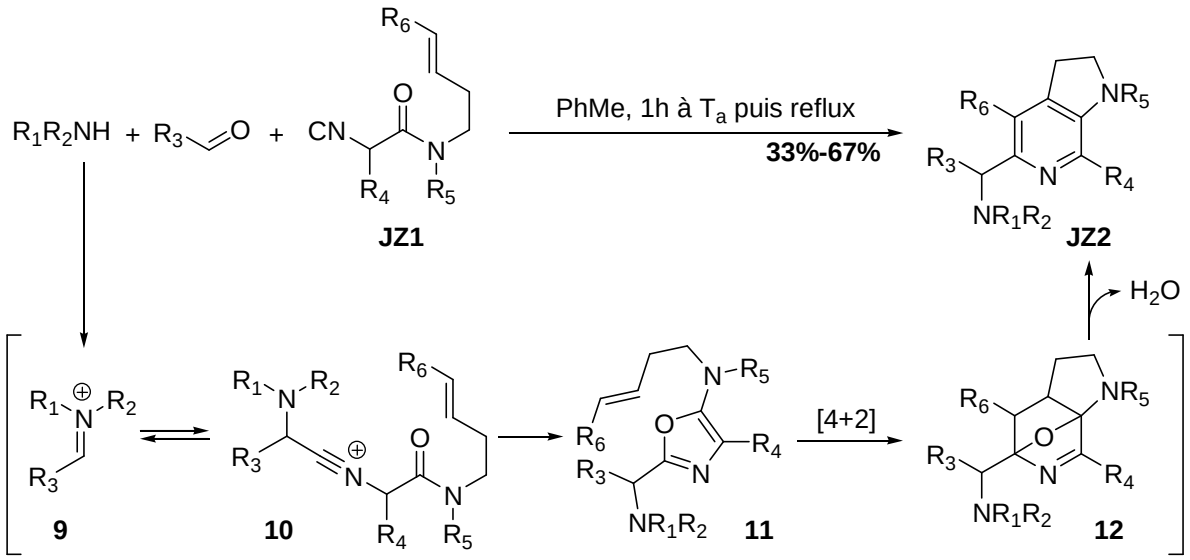



***Schéma V-11** : Synthèse de 6-azaindolines via une réaction mutlicomposants fondée sur une réaction finale de Diels-Alder*[229]

## 2. Méthodes de synthèse de dihydropyrrolopyrimidines

### a. Interconversion avec un cycle hétéro-aromatique préformé

Les dihydropyrrolopyrimidines peuvent évidemment être obtenues par simple interconversion avec des pyrrolopyrimidines par hydrogénation catalytique. Ainsi, dans une approche de nouveaux inhibiteurs FAK[a] menée chez Novartis par He *et al.*[231], la dihydropyrrolopyrimidine

[a] « Focal Adhesion Kinase » Kinases découvertes en 1992, ces protéines jouent un rôle majeur dans les interactions entre une cellule et la matrice extracellulaire, l'adhésion entre deux cellules, les mécanismes de

**YH2** a été obtenue avec un rendement de 91% à partir de la pyrrolopyrimidine **YH1** par une simple hydrogénation catalytique à base de palladium sur charbon *(cf.* schéma V-12).

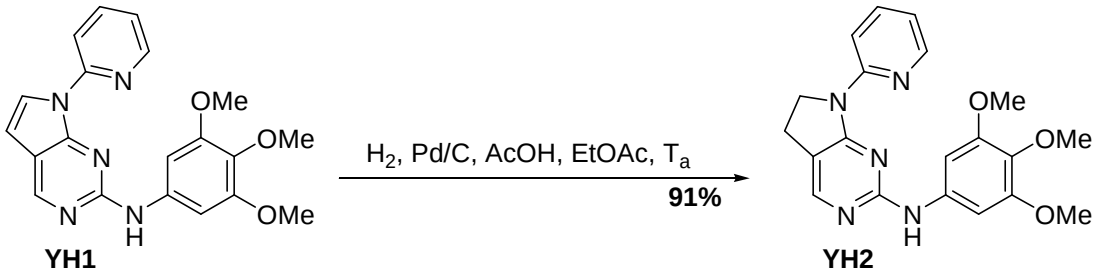



***Schéma V-12*** *: Synthèse de dihydropyrrolopyrimidine par hydrogénation catalytique*[231]

### b. Formation du cycle dihydropyrrolidine

#### *Par substitution nucléophile*

La formation du cycle dihydropyrrolidine à partir d'un noyau pyrimidine préformé peut se faire via la formation de la liaison azote – carbone $C^2$ par une simple réaction de substitution nucléophile. Cela nécessite que le noyau pyrimidine soit substitué par un azote en position 4 et possède une chaîne correctement fonctionnalisée en position 5 *(cf.* schéma V-13). Cette fonctionnalisation peut être soit un halogène comme dans le cas des travaux de Gangjee *et al.*[232] avec **AG1**, soit un alcool comme dans le cas des travaux de He *et al.*[231] avec **YH3**. À noter que dans l'exemple de Gangjee *et al.*[232], l'introduction sur **AG1** de l'azote en position 4 par substitution nucléophile aromatique et la cyclisation se font sous forme d'une réaction « one-pot ».

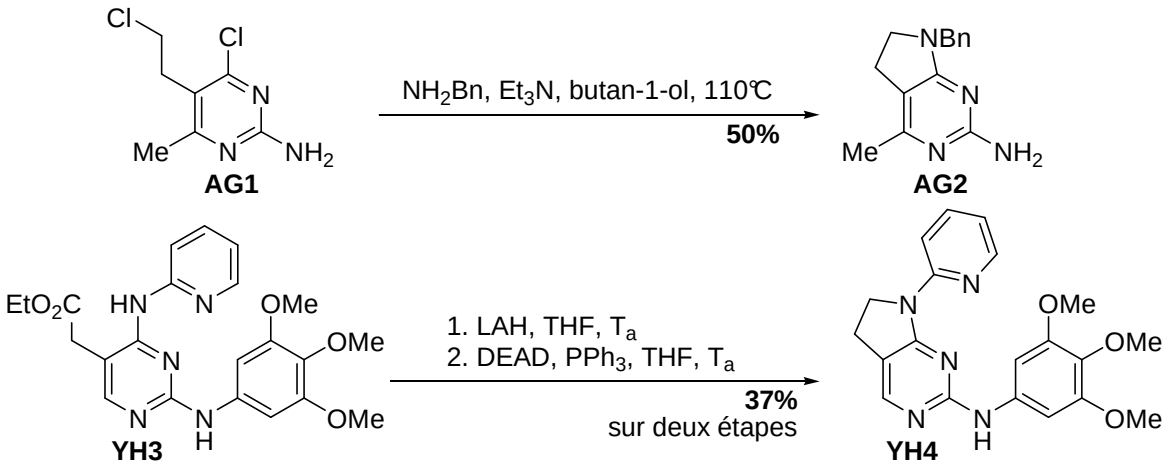



***Schéma V-13*** *: Synthèse de dihydropyrrolopyrimidine par formation de la liaison azote – carbone* $C^2$

différenciation, de survie cellulaire et la migration celluaire. Il a été montré dans le cancer du sein qu'une inhibition des protéines FAK diminuait les risques de métastase[230].

Il est aussi possible de réaliser une séquence de substition nucléophile / amination réductrice d'un aldéhyde, comme le montre la synthèse de l'intermédiaire **JK2** issue des travaux d'approche de nouveaux inhibiteurs de phosphodiestérase PDE7 par Kempson *et al.*[233] *(cf.* schéma V-14).

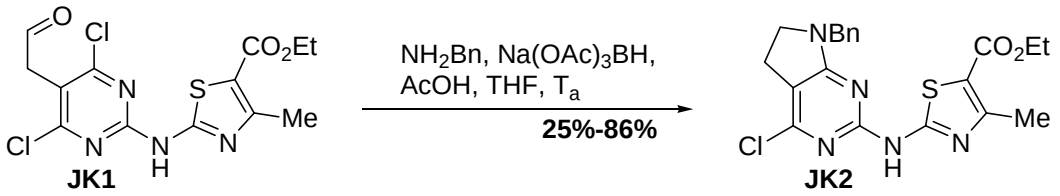



***Schéma V-14** : Synthèse d'une dihydropyrrolopyrimidine par substitution nucléophile / amination réductrice*[233]

### *Par couplage au palladium*

La formation du cycle dihydropyrrolidine peut aussi se faire *via* la création de la liaison carbone $C^3$ – carbone aromatique $C^{3a}$ par couplage au palladium. La dihydropyrrolopyrimidine **AW2** comportant une double liaison *exo* en position 3 a ainsi été obtenue par Ward *et al.*[234] avec un bon rendement de 70%.

Dans le cas où il n'y a pas deux groupes méthyles en *alpha* de la double liaison dans le produit de départ, El Kaim *et al.*[235] ont montré qu'il n'était pas possible d'obtenir uniquement la dihydropyrrolopyrimidine. Ainsi le couplage à partir de **LEK1** a donné un mélange de dihydropyrrolopyrimidine **LEK2** et de pyrrolopyrimidine **LEK3** (1:1 à 1:3). Il est alors nécessaire de réaliser une isomérisation pour convertir l'intégralité du mélange en pyrrolopyrimidine **LEK3**.

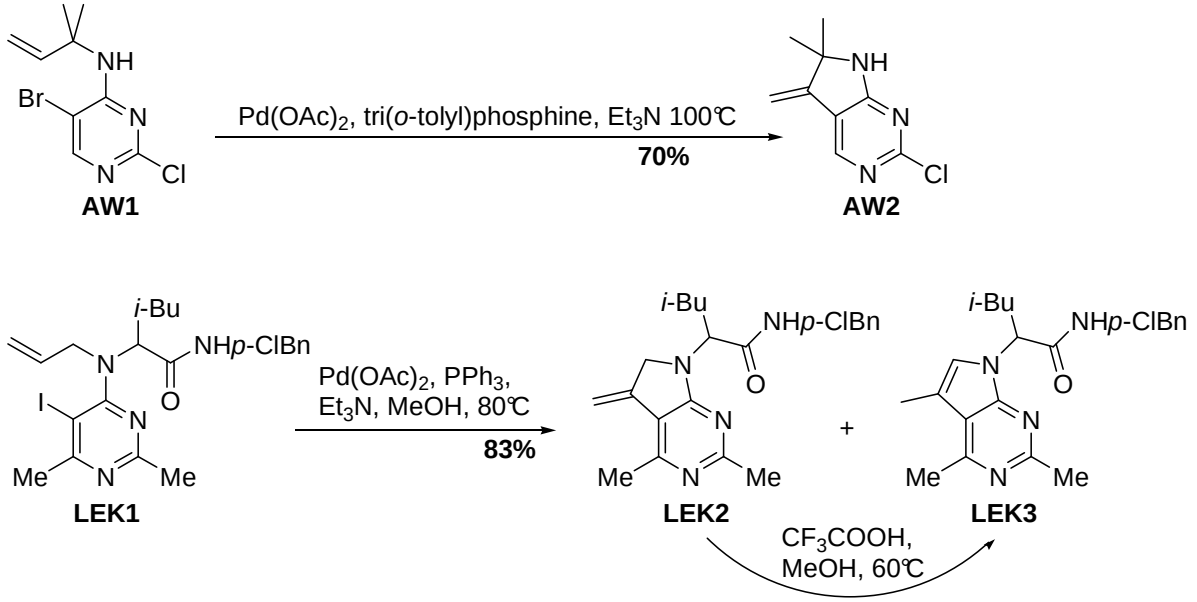



***Schéma V-15** : Synthèse de dihydropyrrolopyrimidines et de pyrrolopyrimidines par couplage de Heck*[234,235]

### c. Formation du cycle pyrimidine

La plupart des méthodes présentées ci-après sont des extensions de méthodes de synthèse de simples pyrimidines, qui se sont avérées applicables à des substrats plus riches, permettant ainsi d'accéder aux dihydropyrrolopyrimidines. Pour une revue plus complète sur les méthodes de synthèse de pyrimidines, consulter la revue de Mogahssi et Hill[236].

#### *Par condensation avec une amidine ou une guanidine*

La synthèse la plus classique s'appuie sur la réaction de Pinner[237-240] – qui permet de former une amidine à partir d'un nitrile – et permet la condensation d'un motif 1,3-dicarbonyle avec le fragment N-C=N d'une amidine ou de la guanidine.

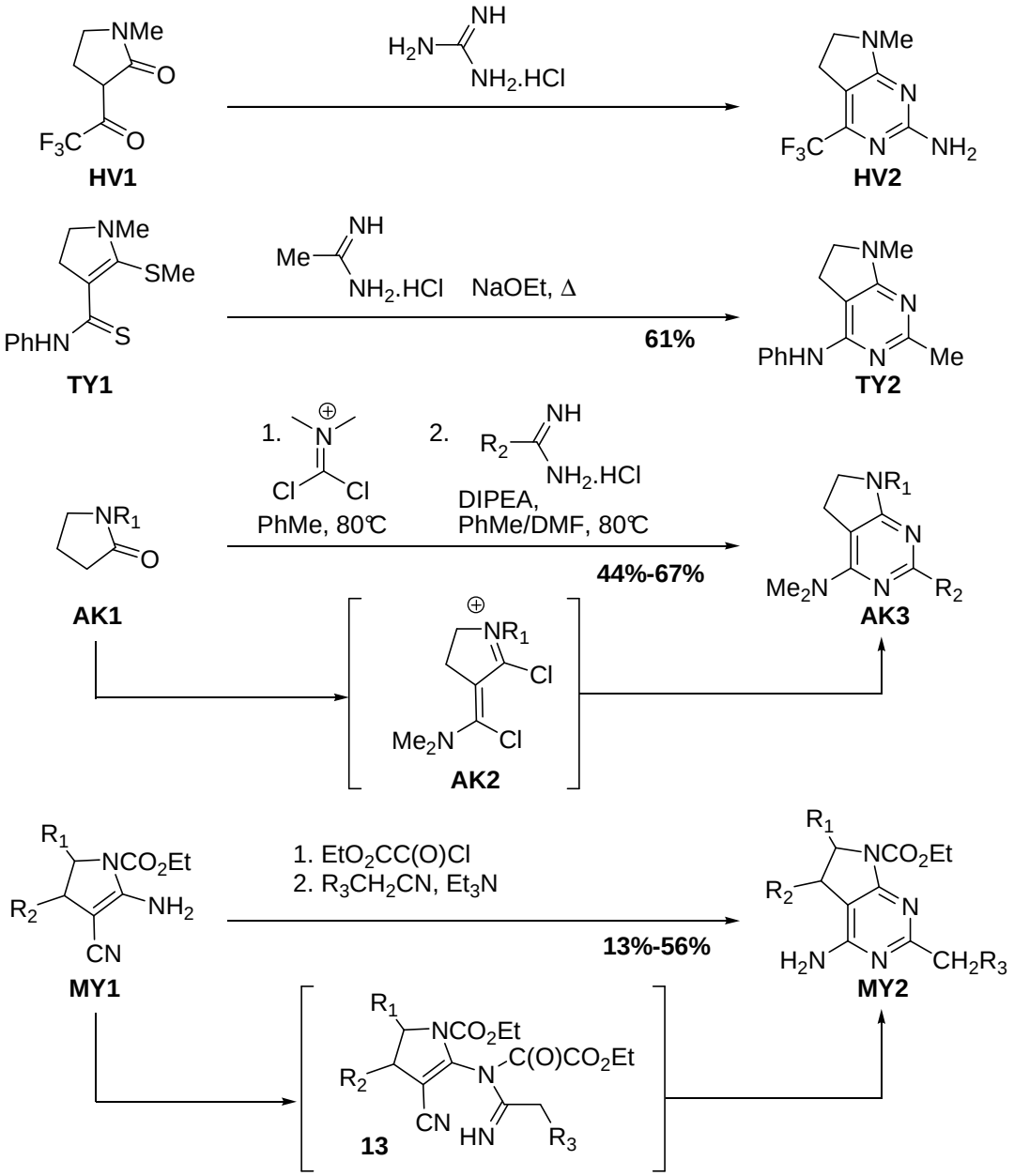



***Schéma V-16** : Synthèses de dihydropyrrolopyrimidines par condensation en milieu basique*[241,242,243,244,245]

Une illustration est donnée par les travaux de Viehe *et al.*[241] lors de la préparation de la dihydropyrrolopyrimidine **HV2** fonctionnalisée par un groupe trifluorométhyle *(cf.* schéma V-16). Cette approche peut être étendue à d'autres motifs accepteurs que le 1,3-dicarbonyle. On peut ainsi citer comme exemples récents la condensation en milieu basique entre une amidine et un accepteur soufré par Yamazaki *et al.*[242,243] pour donner **TY2**, entre une amidine et un accepteur chloré préparé à partir du sel de Viehe par Kiselyov[244] pour donner **AK3**, ou bien entre un cyanométhylène et un oxamate par Yamazaki *et al.*[245] pour donner **MY2**.

### *Par réaction de Diels-Alder*

Comme vu précédemment pour les azaindolines, une autre approche consiste à réaliser la succession d'une Diels-Alder et d'une rétro-Diels-Alder à partir de triazines. Ainsi les travaux de Boger et Kochanny[246] à partir de diverses triazines, comme la triazine **DB1** trisubstituée par des esters, permettent d'accéder à de nombreuses pyrimidines avec de larges possibilités de fonctionnalisation. De plus, en utilisant une amidine cyclique, il est possible d'obtenir des dihydropyrrolopyrimidines **DB2** *(cf.* schéma v-17).

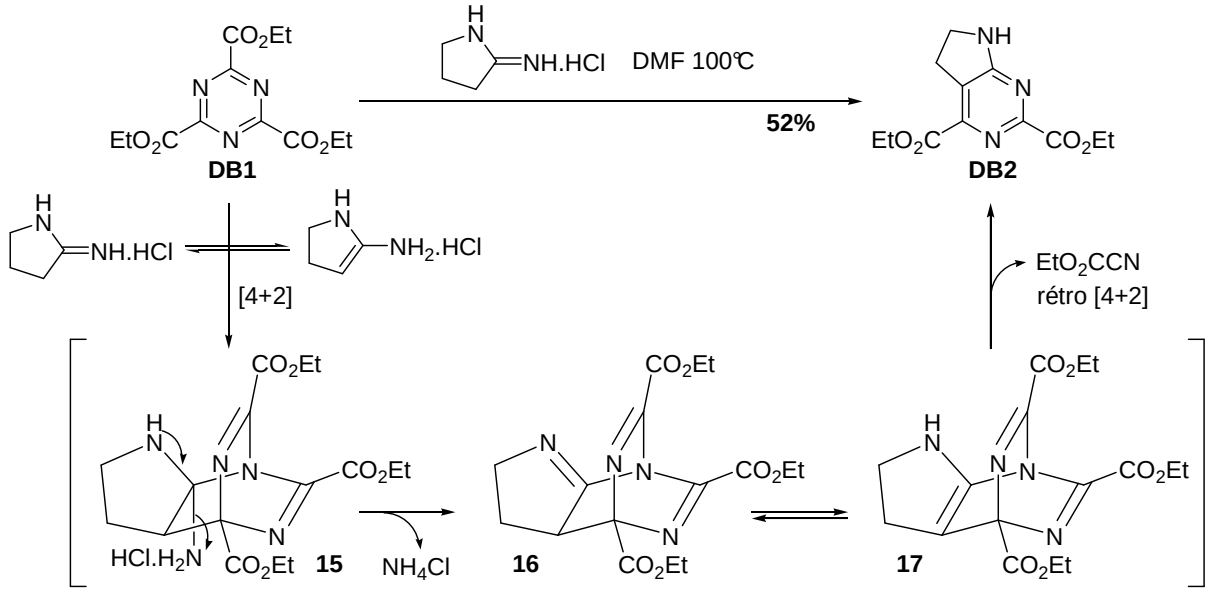



***Schéma V-17** : Synthèse de dihydropyrrolopyrimidines via une séquence Diels-Alder / rétro Diels-Alder*[246]

## 3. Méthodes de synthèse de dihydropyrrolopyrimidinones

### a. Interconversion avec un cycle hétéro-aromatique préformé

Les dihydropyrrolopyrimidinones peuvent évidemment être obtenues par simple interconversion avec des pyrrolopyrimidines, *via* une réaction d'oxydation, comme dans l'exemple ci-dessous tiré des travaux de Sun *et al.*[247] dans leur approche d'une nouvelle classe d'inhibiteur EGF-R et d'inhibiteurs de la tyrosine kinase Her2(p185$^{erbB}$) *(cf.* schéma V-18).

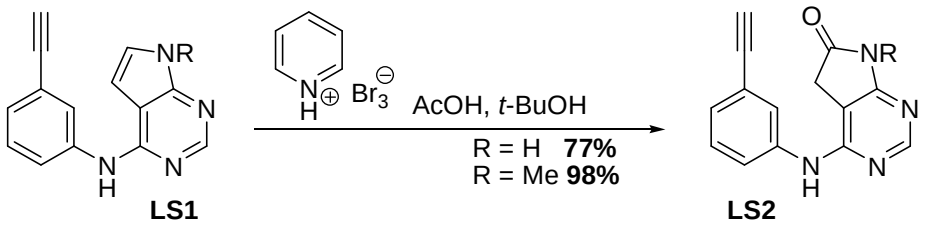



***Schéma V-18*** *: Synthèse de dihydropyrrolopyrimidinones par oxydation d'une pyrrolopyrimidine*[247]

### b. Formation du cycle dihydropyrrolone

#### *Par lactamisation*

L'approche la plus simple pour former le cycle dihydropyrrolone est de réaliser une réaction de lactamisation, à partir d'un substrat comportant une partie amine et un équivalent d'acide carboxylique, comme l'illustre la synthèse de la *N*-méthylthiamine **PN2** issue des travaux de Nesbitt et Sykes[248] *(cf.* schéma V-19). Il est également possible de réaliser deux étapes en « one-pot », i.e. d'introduire la fonction amine et de former le cycle, comme dans la synthèse du composé **YK2** par Koyama *et al*[249].

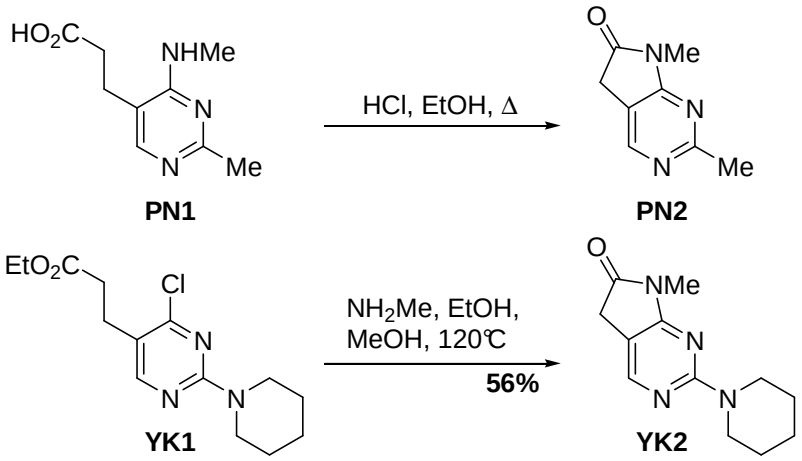



***Schéma V-19*** *: Synthèse de dihydropyrrolopyrimidinones par lactamisation*[248,249]

### c. Formation du cycle pyrimidine

#### *Par condensation avec une amidine ou une guanidine*

Tout comme pour la synthèse des dihydropyrrolopyrimidines *(cf.* paragraphe 2c), l'approche la plus classique s'appuie sur la condensation d'un motif accepteur avec un fragment N-C=N, comme le montrent les travaux de Nomura *et al.*[250] avec la synthèse du composé **HN2** *(cf.* schéma V-20). Il est intéressant de noter dans cet exemple qu'il y a formation en « one-pot » du cycle pyrimidine puis du deuxième cyle par lactamisation.

Le sens de la condensation peut aussi être « inversé » : l'introduction du carbone $C^2$ de la pyrimidine ne se fait pas *via* une guanadine, i.e. l'espèce nucléophile, mais en utilisant un motif

accepteur à un seul carbone, i.e. le formamide, sur lequel on fait réagir un cyanométhylène, par exemple **MEG1** comme dans les travaux de El-Gaby[251].

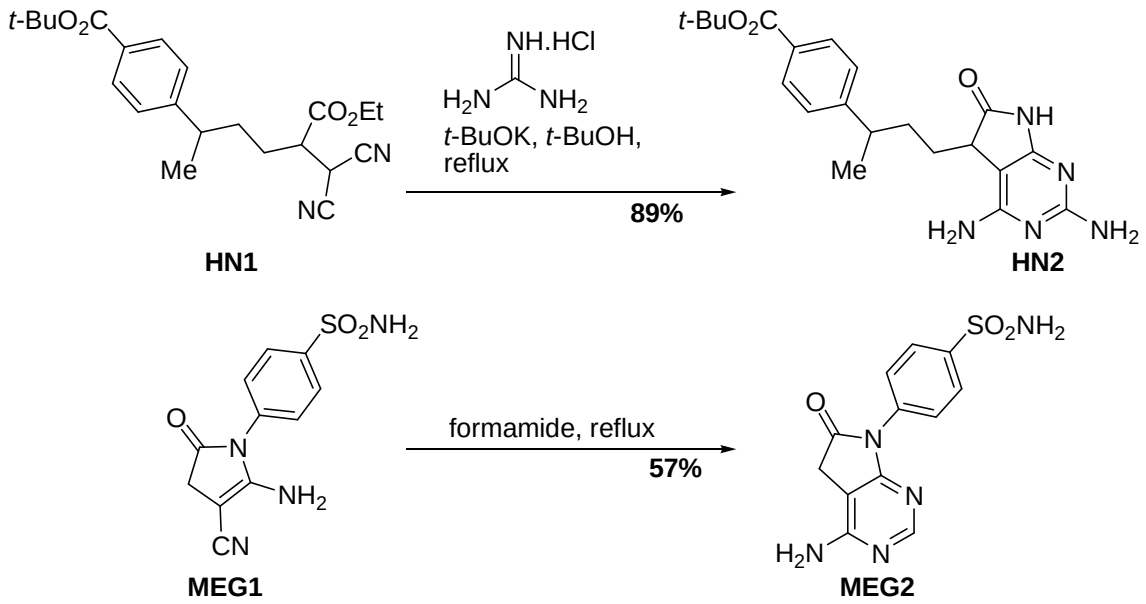



***Schéma V-20*** *: Synthèse de dihydropyrrolopyrimidinones via la formation du noyau pyrimidine*[250,251]

# 4. Méthodes de synthèse de dihydroimidazopyrimidinones

La dénomination « dihydroimidazopyrimidinone » recouvre un certain nombre d'isomères, indiqués ci-dessous *(cf.* schéma V-21). Les approches décrites ci-après ne sont pas classées par isomères, et ne sont pas forcément valables pour chacun de ces isomères, mais permettent cependant d'avoir un bon aperçu des principales méthodes de synthèse.

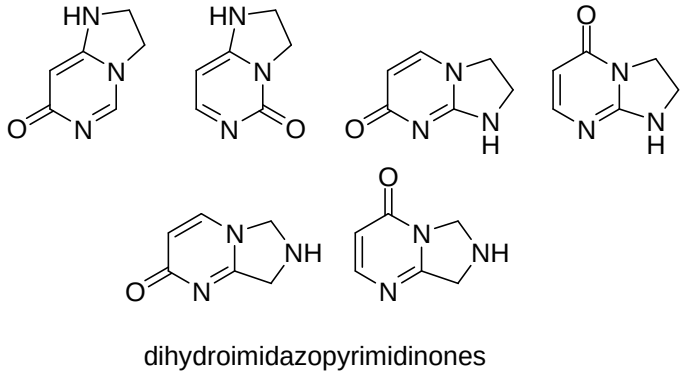



***Schéma V-21*** *: Isomères de dihydroimidazopyrimidinones*

## a. Formation du cycle dihydroimidazole

### *Par substitution nucléophile*

Une approche simple aux dihydroimidazopyrimidinones s'appuie sur la formation du cycle dihydroimidazole. Villalgordo *et al.*[252] ont ainsi developpé une méthode fondée sur une réaction

de substitution nucléophile intramoléculaire par un azote d'une pyrimidinone ou d'une pyrimidine sur une chaîne correctement fonctionnalisée en position 2 *(cf.* schéma V-22). Il s'agit soit d'une réaction de Mitsunobu intramoléculaire à partir de pyrimidinones **JV1** – le défaut majeur de cette méthode est qu'elle donne un mélange de deux isomères **JV2** et **JV3** – soit d'une cyclisation en milieu acide fort à partir de pyrimidine **JV4**. Cette deuxième méthode permet d'obtenir uniquement l'isomère **JV2** et avec de meilleurs rendements. Cependant les conditions réactionnelles sont très dures et empêchent l'extension à des substrats possédant des groupes fonctionnels sensibles.

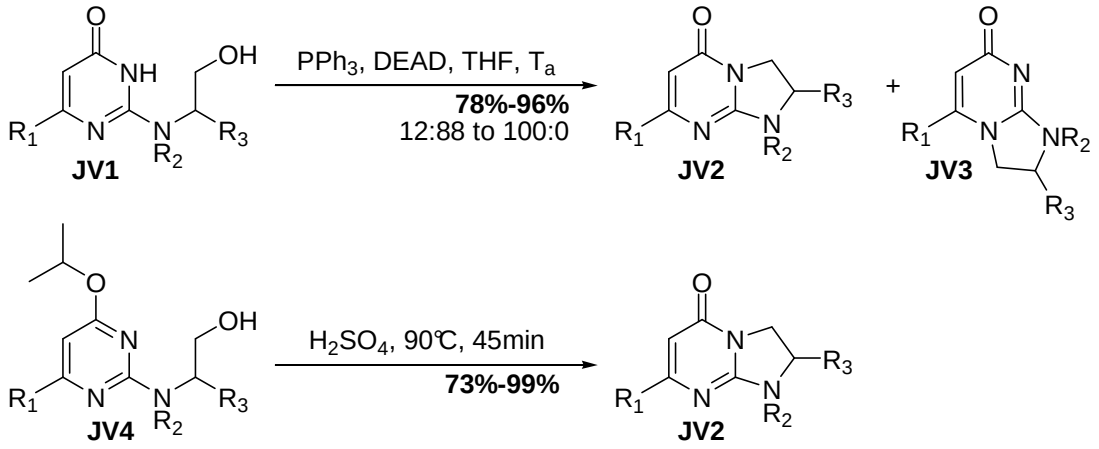



***Schéma V-22** : Synthèse de dihydroimidazopyrimidinones par réaction intramoléculaire de Mitsunobu ou par cyclisation en milieu acide fort*[252]

Gala *et al.*[253] ont exploité une approche similaire dans leur synthèse de guanines inhibitrices de phosphodiesterases. Les problèmes de sélectivité ont été réglés en empêchant l'un des deux azotes de **DG1** de réagir, via la protection par un méthyle *(cf.* schéma V-23).

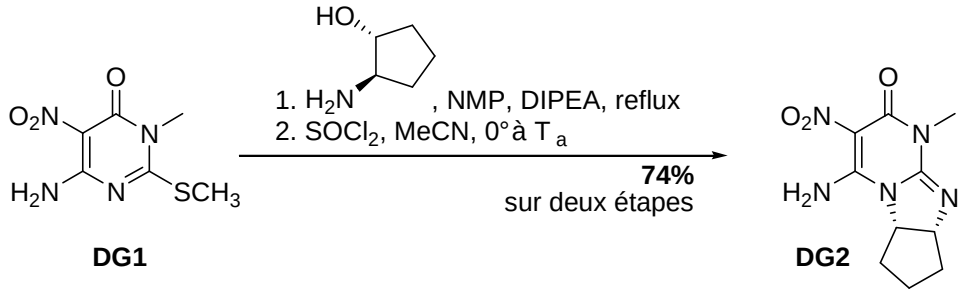



***Schéma V-23** : Exemple de synthèse de pyrimidinone par substitution nucléophile*[253]

### *Via l'utilisation d'une alkoxyiminoimidazolidine*

Une approche plus originale, proposée par Saczewski *et al.*[254], similaire à celle présentée ci-après pour les dihydroimidazopyridones par Huang et Wang[255] puis par Jones *et al.*[256,257] *(cf.* paragraphe 5b), s'appuie sur l'addition d'une alkoxyiminoimidazolidine **JS1** sur la tripe liaison d'un ester

d'acétylénate. Elle est suivie d'une lactamisation sur l'ester, puis d'une rétro-ène pour donner **JS2**. Cette méthode, bien que présentant des rendements modérés compris entre 33% et 68%, a l'avantage de fournir uniquement l'isomère indiqué et de permettre une certaine diversité de groupes fonctionnels.

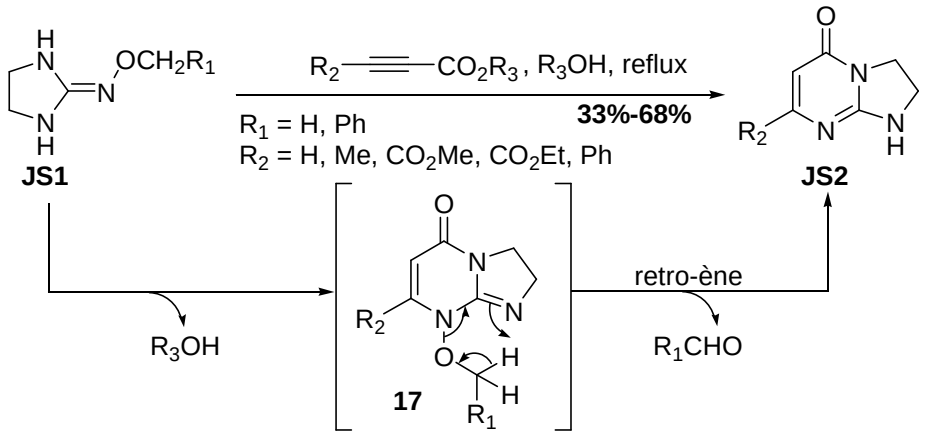



***Schéma V-24**: Exemple de synthèse de dihydroimidazopyrimidinones*[254]

# 5. Méthodes de synthèse de dihydroimidazopyridones

## a. Formation du cycle dihydroimidazole

Lors de leur approche des tétrahydrotriazacyclopentadiènes **VA3**, Austel *et al.*[258] ont réalisé la synthèse de la dihydroimidazopyridone **VA2** *(cf.* schéma V-25). Celle-ci est obtenue à partir de l'allylaminopyridine **VA1** lors d'une cyclisation ionique de l'azote de la pyridine sur l'ion bromonium ponté créé par l'addition de dibrome.

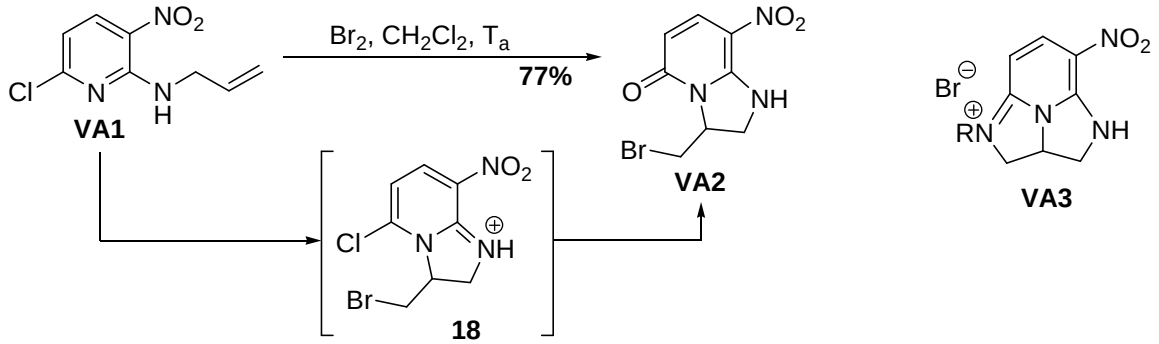



***Schéma V-25** : Exemple de synthèse de dihydroimidazopyridone*[256,257]

## b. Formation du cycle pyridone

Huang et Wang[255] ont exploité la réaction d'alkylidèn-2-imidazolidines *N*-substituées **ZTH1** sur des esters d'alcynes pour former des dihydroimidazopyridones *(cf.* schéma V-26). Le mécansime proposé s'appuie sur une réaction de type ène entre **ZTH1** et l'alcyne, suivie d'une tautomérisation imine-énamine, d'une isomérisation *tran-cis* et enfin d'une lactamisation. Les

dihydroimidazopyridones **ZTH2** sont obtenues avec des rendements compris entre 42% et 69%. Wamhoff et Lamers[259] ont exploité la même approche, mais à partir de précurseurs cycliques **HW1**, permettant d'obtenir les composés tricycliques **HW2** avec de bons rendements compris entre 64% et 85%.

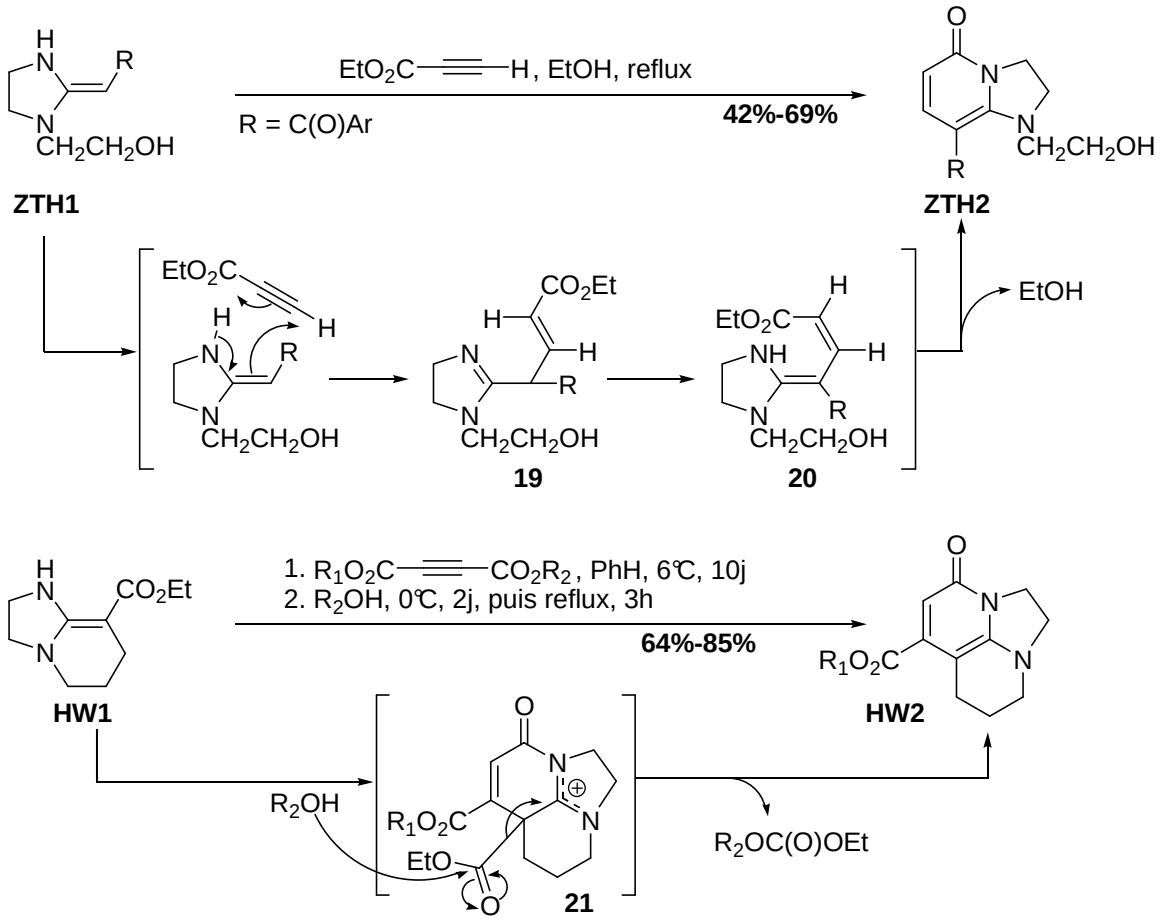



***Schéma V-26*** *: Exemples de synthèses de dihydroimidazopyridones à partir d'aminocétènes et d'alcynes*[255,259]

De la même façon Jones *et al.*[256,257] ont exploité la réaction d'aminocétènes *N*-substitués, mais sur des électrophiles 1,3-dicarbonyles. Le désavantage de cette méthode est qu'elle peut conduire à un mélange d'isomères dihydroimidazopyridones **RJ2** et **RJ3**, en fonction du substituant R porté par l'électrophile 1,3-dicarbonyle.

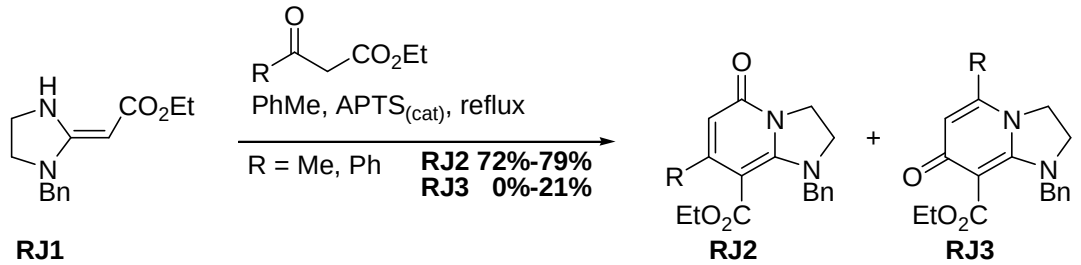



***Schéma V-27*** *: Exemple de synthèse de dihydroimidazopyridones à partir d'aminocétènes et d'esters*[256,257,260]

Après avoir passé en revue les principales méthodes de synthèse de ces cinq polycycles hétéro-aromatiques azotés, on peut constater que les méthodes utilisées sont variées et assez fortement dépendantes de l'hétérocycle considéré. Cependant certaines méthodologies sont récurrentes, comme par exemple la séquence Diels-Alder / rétro-Diels-Alder ou les substitutions nucléophiles fondées sur la basicité d'azotes aromatiques.

Nous verrons dans les chapitres VII, VIII et X de quelle façon la chimie radicalaire des xanthates offre une approche commune à ces différents hétérocycles. Auparavant, nous allons résumer dans le chapitre VI les principaux résulats précédemment obtenus au laboratoire sur les azaindolines et les dihydroimidazopyridones.

# Chapitre VI Résultats précédemment développés au laboratoire

Le laboratoire a depuis plusieurs années développé l'application de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse de composés aromatiques et hétéro-aromatiques *(cf.* schéma VI-1), comme les tétralones[84,85], les naphtalènes, les indanes[80], les indolines[80,81], les indoles, les tetrahydroisoquinolinones[261], les dihydroisoquinolones[262] (ou homophtalimides), les benzazépinones[89] et bien sur les oxindoles *(cf.* partie II). Pour chacun de ces composés, l'approche est fondée sur une étape clé de cyclisation radicalire sur un noyau phényle. La possibilité d'une cyclisation sur un noyau hétéro-aromatique restait donc à étudier.

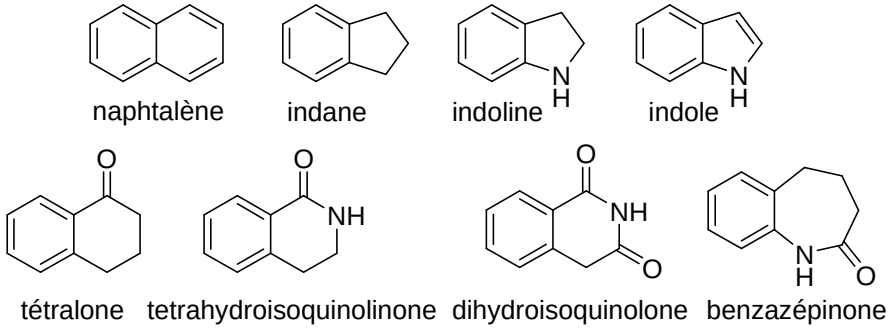



***Schéma VI-1** : Quelques exemples de noyaux aromatiques synthétisés à l'aide de xanthates*

## 1. Premier exemple de cyclisation radicalaire hétéro-aromatique

La question s'est tout particulièrement posée pour des composés azotés comme les pyridines, conduisant potentiellement aux azaindoles, azaindolines et azaoxindoles *(cf.* schéma VI-2).

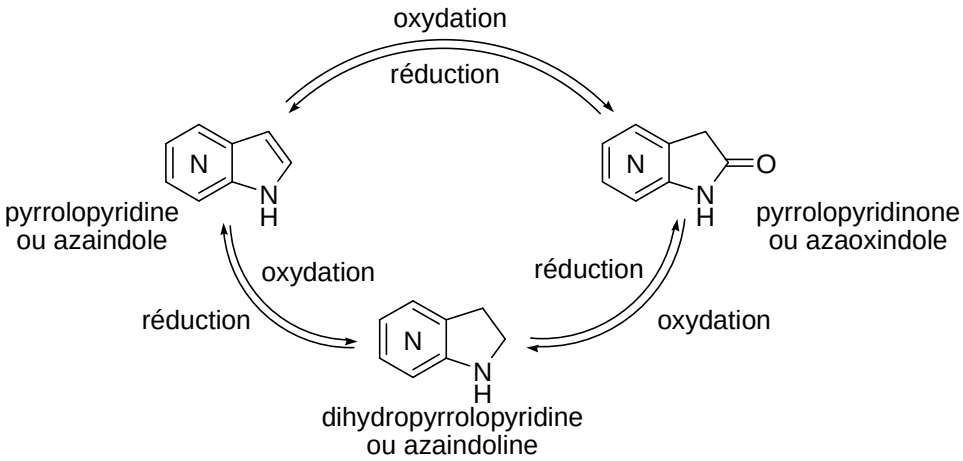



***Schéma VI-2** : Relation structurale entre azaindole, azaoxindole et azaindoline*

Le docteur Béatrice Sire a réalisé un premier exemple de cyclisation radicalaire aromatique sur un noyau pyridine[263], permettant d'obtenir l'azaindoline **BS7** *(cf.* schéma VI-3). Ces travaux ont ensuite été approfondis par le docteur El Qacemi lors de sa thèse[41]. Elle a ainsi étudié en profondeur la réaction de cyclisation sur le noyau pyridine, et synthétisé tout un ensemble d'hétérocycles, comprenant les 7-azaoxindoles, les 7-azaindolines, les tétrahydro[1,8]naphthyridines et les tétrahydro-5H-pyrido[2,3-b]azépin-8-ones[264] *(cf.* schéma VI-4).

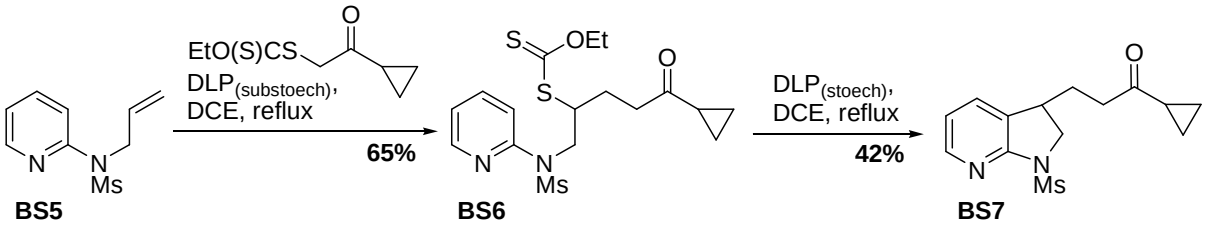



***Schéma VI-3*** : *Premier essai de cyclisation radicalaire aromatique sur un noyau pyridine*

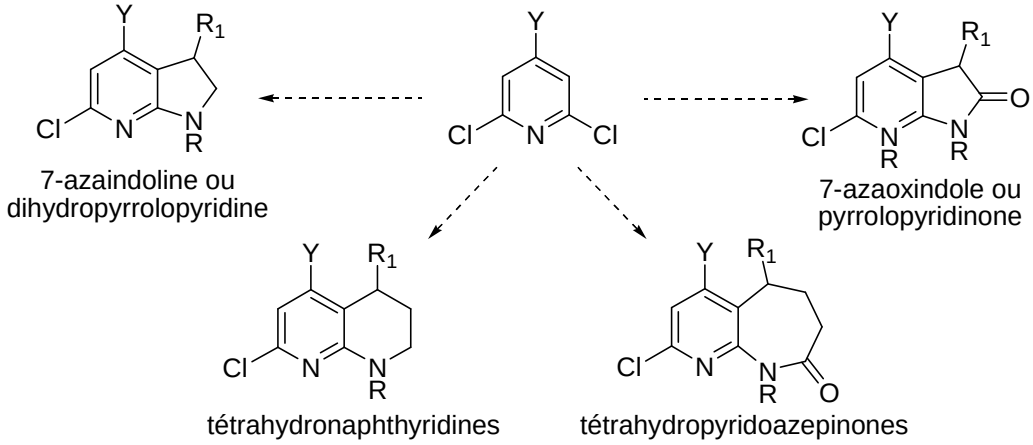



***Schéma VI-4*** : *Application à la synthèse de divers hétérocycles aromatiques azotés par le docteur Qacemi*[264]

Nous allons dans la suite de ce chapitre détailler les principaux résultats relatifs aux 7-azaoxindoles et 7-azaindolines, ainsi qu'à ceux fortuits sur les dihydroimidazopyridones.

## 2. Synthèse d'azaoxindoles

La synthèse des 7-azaoxindoles commence avec soit la 2,6-dichloropyridine **1** soit la 2,4,6-trichloropyridine **2**. Celle-ci est fonctionnalisée par substitution aromatique nucléophile par une amine telle que la *tert*-butylamine pour donner l'amine **3**, qui est acétylée par du chlorure de chloroacétyle. Le chlore de l'amide est déplacé par du sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium pour donner le précurseur xanthate **4**. Celui-ci est traité dans des conditions de cyclisation radicalaire pour donner l'azaoxindole **5**. Cette technique est applicable au départ d'autres

substrats pour conduire par exemple aux 6-azaoxindole **MEQ7**, 5-azaoxindole **MEQ8** et 4-azaoxindole **MEQ9**.

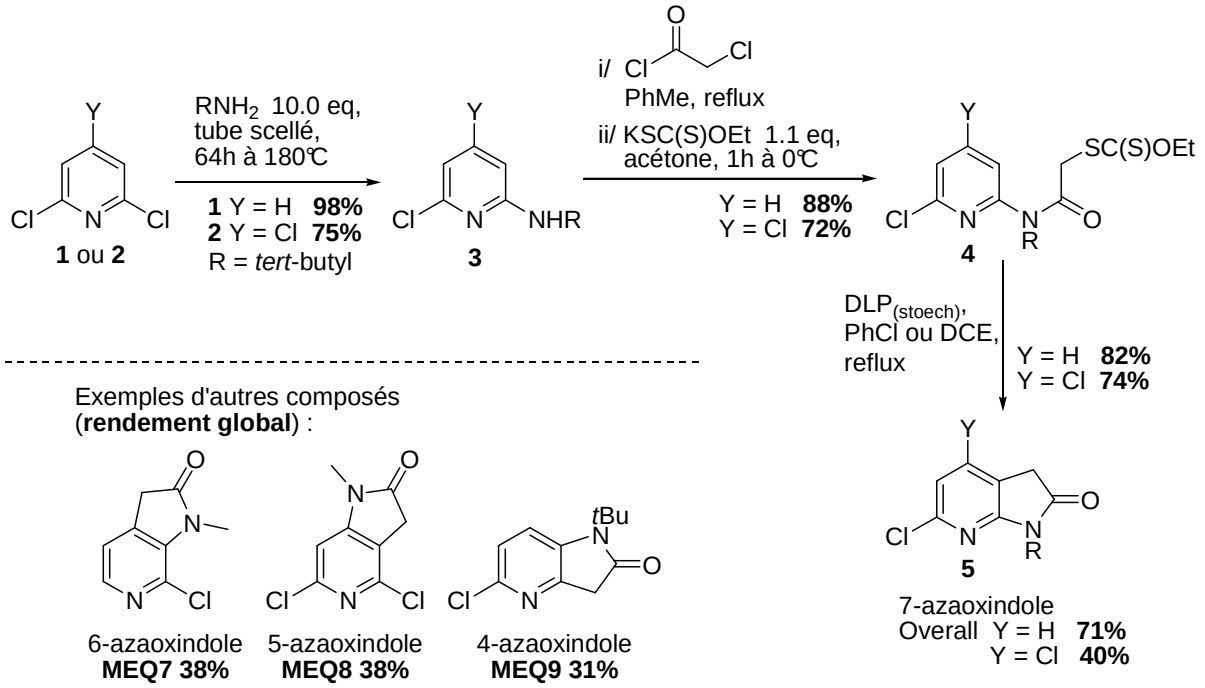



***Schéma VI-5** : Synthèse des 7-azaoxindoles et autres dérives*[264]

Il est important de noter que la présence d'un chlore en position α de l'azote pyridinique est nécessaire pour mener la synthèse à bien. En effet, dans le cas contraire, l'étape d'acétylation conduit non pas à l'amide attendu, mais à une bétaïne[41,265].

## 3. Synthèse d'azaindolines

La synthèse des 7-azaindolines *(cf.* schéma VI-6) commence elle aussi avec la 2,6-dichloropyridine **1**. Celle-ci est fonctionnalisée par substitution aromatique nucléophile par l'allylamine pour donner l'amine **6**, qui est protégée avec soit du chlorure d'acétyle, soit par du carbonate de di-*tert*-butyle. Le composé protégé **7** est ensuite traité dans des conditions d'addition radicalaire intermoléculaire avec un xanthate comme le xanthate d'oxazolidinone, puis le produit d'addition obtenu **8** est traité dans des conditions de cyclisation radicalaire pour donner l'azaindoline attendue **9** avec un rendement compris entre 63% et 66%. La synthèse globale est plutôt efficace puisque les rendements globaux sont compris entre 47% et 53%.

Cette technique est applicable au départ d'autres substrats pour conduire aux 6-azaindoline **MEQ14**, 5-azaindoline **MEQ15** et 4-azaindoline **MEQ16**, qui sont obtenues avec des rendements globaux du même ordre de grandeur (de 35% à 58%).

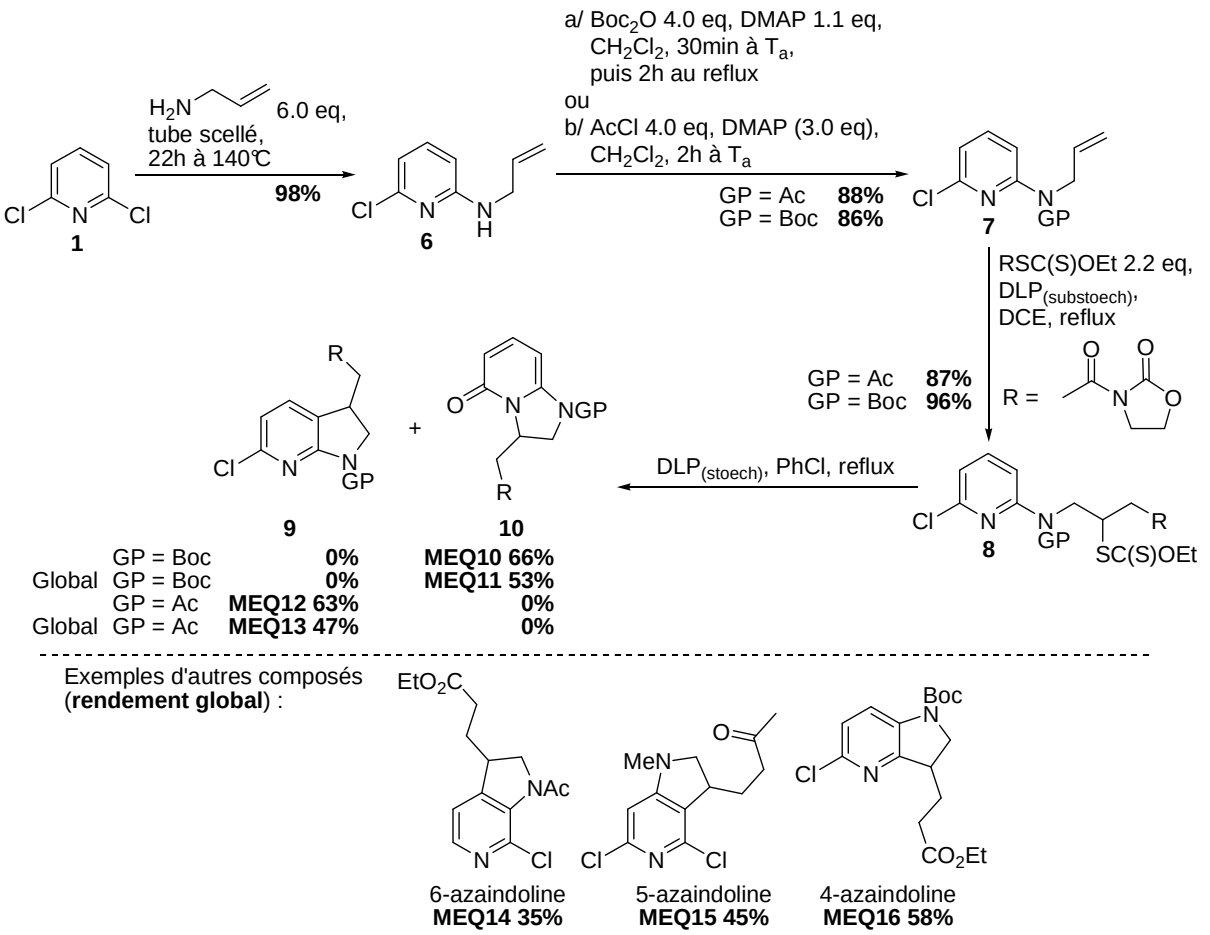



***Schéma VI-6*** : *Synthèse des 7-azaindolines*[264]

Il faut noter que contrairement à la synthèse des 7-azaoxindoles présentée dans le paragraphe précédent, la présence d'un chlore en position α de l'azote pyridinique n'est pas nécessaire pour mener la synthèse à bien. En effet, il n'y a pas d'étape d'acylation par du chlorure de chloroacétyle et donc pas de risque de former de bétaïne[41,265].

Cependant il s'est avéré que la présence du chlore présentait un autre intérêt majeur *(cf.* paragraphe 4b ci-dessous).

# 4. Synthèse de dihydroimidazopyridones

## a. Mécanisme

En effet dans la synthèse des 7-azaindoles, le docteur El Qacemi a remarqué que le changement du groupe protecteur acétyle en carbonate de *tert*-butyle modifie complètement l'issue de la réaction. On obtient alors non l'azaindoline **9**, mais uniquement la pyridone **10** avec un rendement de 66%[41,266] (voir schéma VI-6).

Ce résultat est tout à fait original dans la mesure où il constitue le premier exemple connu de cyclisation radicalaire sur un azote pyridinique. L'explication avancée est liée à la différence de population des deux rotamères possibles **11a** et **12a** lors de l'étape de cyclisation (cf schéma VI-7). Dans le cas du rotamère **12a** conduisant à l'azaindole **9**, le groupe protecteur Boc souffre d'interactions électroniques et stériques déstabilisantes avec l'azote du noyau pyridine, qui empêchent la chaîne d'adopter une conformation *s-trans* nécessaire pour cycliser sur le carbone 3. Ces interactions favorisent donc le rotamère **11a** et la cyclisation sur l'azote. L'intermédiaire **11b** subit ensuite une oxydation par le DLP pour conduire à l'intermédiaire **11c**, qui réagit alors soit avec les traces d'eau du milieu réactionnel, soit avec l'acide laurique présent (issu de l'oxydation par le DLP de l'intermédiaire de cyclisation **11b**), pour conduire à la pyridone **10**.

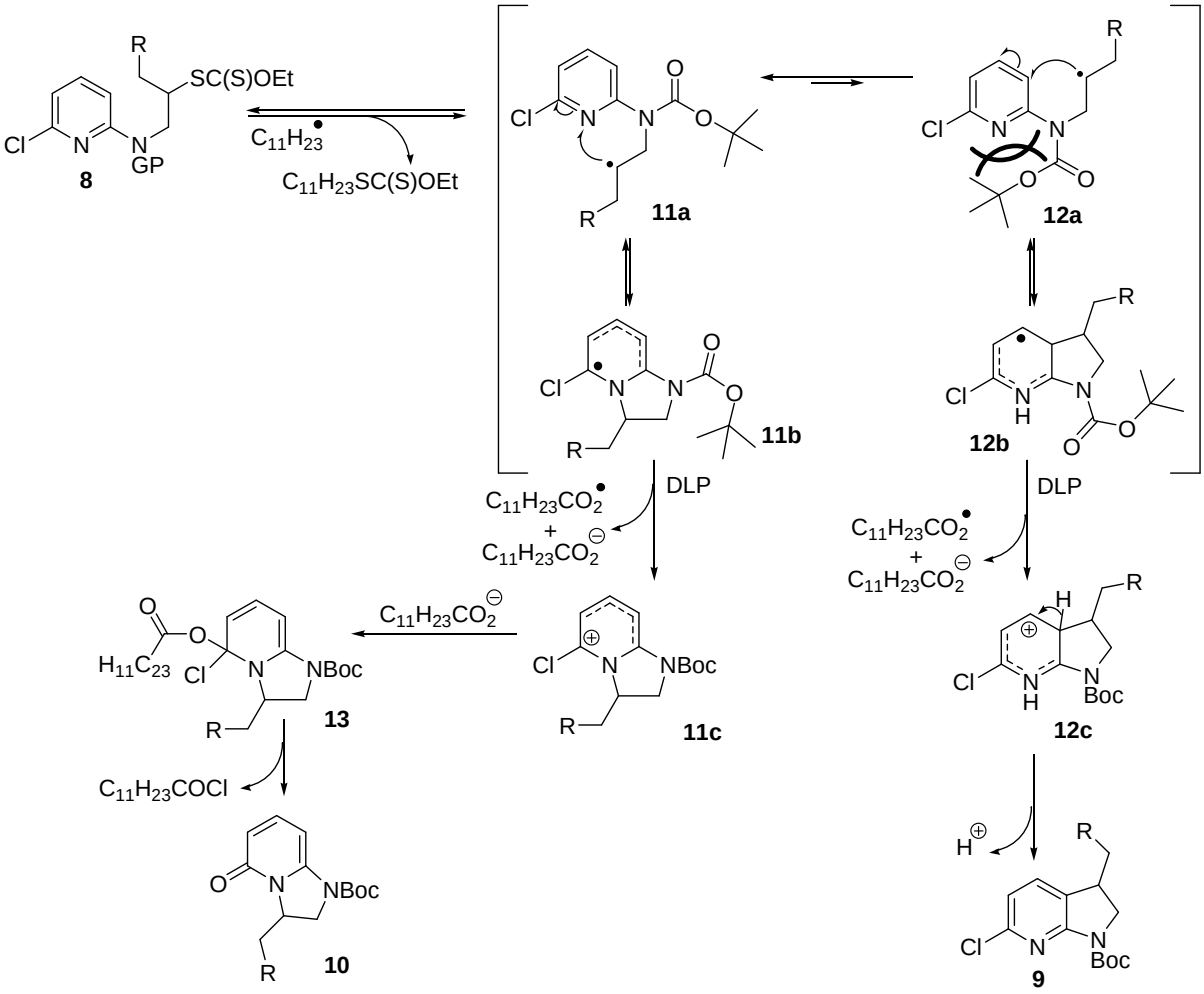



***Schéma VI-7** : Mécanisme d'obtention de la pyridone* **10**[41,266]

## b. Facteurs favorisant l'obtention de la pyridone

Le docteur El Qacemi a prouvé l'influence déterminante du groupe protecteur porté par l'azote *(cf.* tableau VI-1). Le groupe acétyle, trop petit pour avoir une interaction avec l'azote de la

pyridine, conduit bien au produit azaindoline exclusivement. Le groupe *tert*-buylcarbonate conduit lui exclusivement à la pyridone, alors que le groupe méthyl ester, d'un encombrement intermédiaire entre les deux, conduit à un mélange des deux produits.

Elle a aussi prouvé l'importance du groupe présent en α de l'azote pyridinique *(cf.* tableau VI-2) : le chlore, de part son électronégativité et sa polarisabilité, exerce un fort effet activateur électrophile sur l'azote, le rendant plus réactif face au radical nucléophile aliphatique généré par la rupture homolitique du xanthate. Le fluor, plus électronégatif mais beaucoup moins polarisable, a un effet moindre et le rendement en pyridone **10** chute. Enfin avec un méthyle ou un hydrogène, il n'y a plus aucune activation et la pyridone n'est plus obtenue.

| Groupe protecteur | Pyridone **10** | Azaindoline **9** |
|---|---|---|
| Ac | 0% | 63% |
| Boc | 66% | 0% |
| -C(O)OMe | 69% | < 8% |

| Substituant en α | Pyridone **10** |
|---|---|
| Cl | 66% |
| F | 25% |
| $CH_3$ | 0% |
| H | 0% |

***Tableaux VI-1 & VI-2*** *: Effet du groupe protecteur et du substituant en α sur les rendements en azaindoline **9** et pyridone **10***

## 5. Conclusion & Ouverture

Ces travaux ont amené à de nombreuses questions *(cf.* schéma VI-8) :

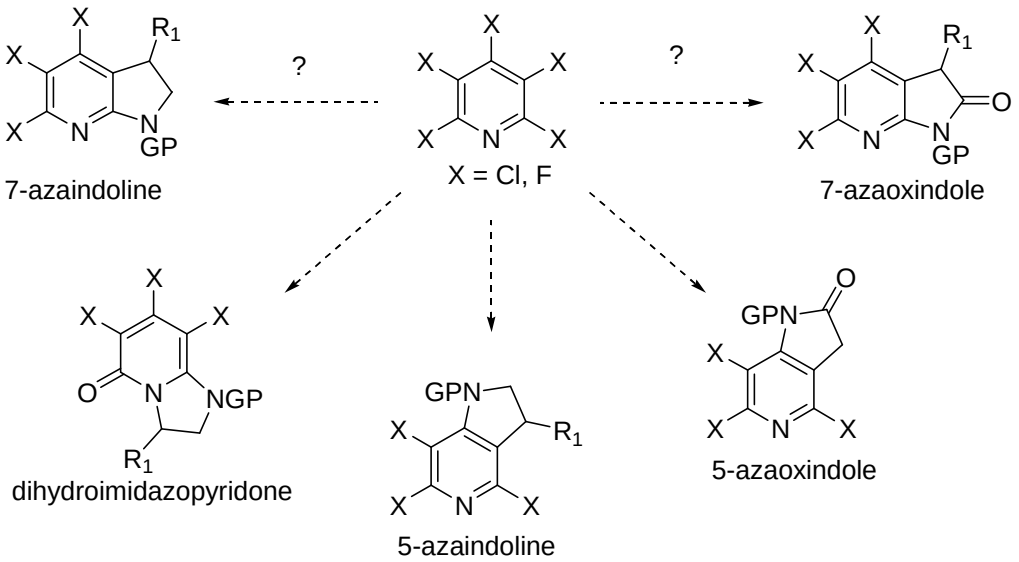



***Schéma VI-8*** *: Potentielles applications au départ de la pentachloropyridine et de la pentafluoropyridine*

- Cette méthodologie est-elle applicable à des noyaux pyridines plus fonctionnalisés, comme par exemple les pentachloropyridines et les pentafluoropyridines ?
- Y a-t-il une ouverture possible vers des noyaux polycycliques telles que les isoquinoléines ?
- Dans ces différents cas, la cyclisation radicalaire sur un azote aromatique est elle toujours possible ?

L'étude de ces questions a été regroupée dans la quatrième partie « Cyclisations radicalaires de xanthates sur des noyaux hétéro-aromatiques mono-azotés ». Le cas des pentachloropyridines sera traité dans le chapitre VII, celui des pentafluoropyridines dans le chapitre VIII, et les résultats préliminaires sur les isoquinoléines seront abordés en conclusion de cette partie.

L'ouverture à des noyaux pyridines fonctionnalisés n'est évidemment pas la seule possible, et tous les autres noyaux azotés peuvent être concernés, comme les diazines – i.e. les pyridazines, les pyrimidines et les pyrazines – mais aussi les triazines – i.e. 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine et 1,3,5-triazine *(cf.* schéma VI-9).

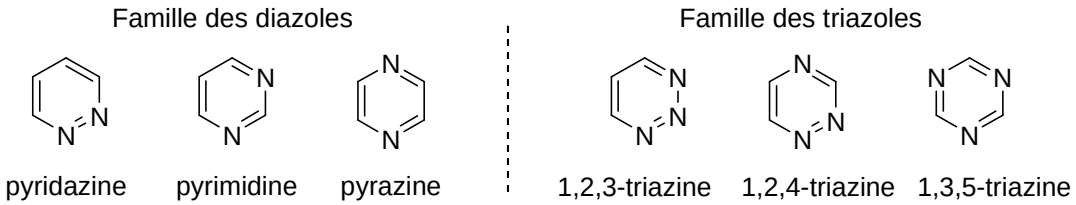



***Schéma VI-9** : Famille de monocycles aromatiques poly-azotés*

- Cette méthodologie est elle applicable à ces noyaux poly-azotés ?
- Dans ces différents cas, la cyclisation radicalaire sur un azote aromatique est elle toujours possible ?

Nous nous sommes plus particulièrement concentrés sur deux noyaux bis-azotés, les pyridazines et les pyrimidines. Le cas des pyrimidines présentait un intérêt particulier dans la mesure où, au départ d'une chaîne fonctionnalisée par un xanthate et placée *entre* les deux azotes aromatiques, le radical créé n'aurait le choix de cycliser que sur l'un ou l'autre des deux azotes, conduisant obligatoirement au composé **16**.

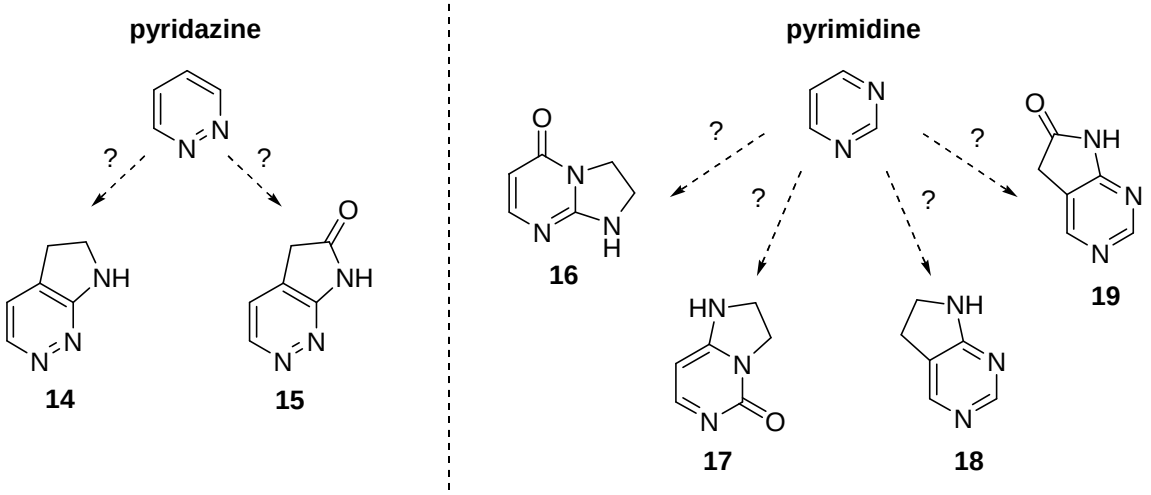



***Schéma VI-10*** : *Potentielles applications au départ de pyridazines et de pyrimidines*

L'étude de ces questions a été regroupée dans la cinquième partie « Cyclisations radicalaires de xanthates sur des noyaux hétéro-aromatiques bis-azotés ». Le cas des pyrazines sera traité dans le chapitre IX et celui des pyrimidines dans le chapitre X.

# Partie IV

# Nouvelles cyclisations radicalaires de xanthates sur des noyaux hétéro-aromatiques mono-azotés

# Chapitre VII Au départ de la pentachloropyridine

*Ces travaux sur les pentachloropyridines ont été en partie réalisés avec le concours d'une stagiaire de la faculté de chimie d'Orsay, Nathalie Bultinck, dans le cadre de sa première année de master de chimie d'Avril à Juin 2007.*

Deux voies de synthèse ont été étudiées *(cf.* schéma VII-1) : à partir d'allylamine (substitution en position 2 ou 4) pour conduire à la synthèse des noyaux azaindolines **2** et **4** et du noyau pyridone **3** (voir le paragraphe 1). Ou bien à partir de *tert*-butylamine/méthylamine (à nouveau substitution en position 2 ou 4) pour conduire à la synthèse des noyaux azaoxindoles **5** et **6** (voir le paragraphe 2). Les résultats de ce chapitre seront par la suite résumés en fin de partie IV avec ceux sur les pentafluoropyridines.

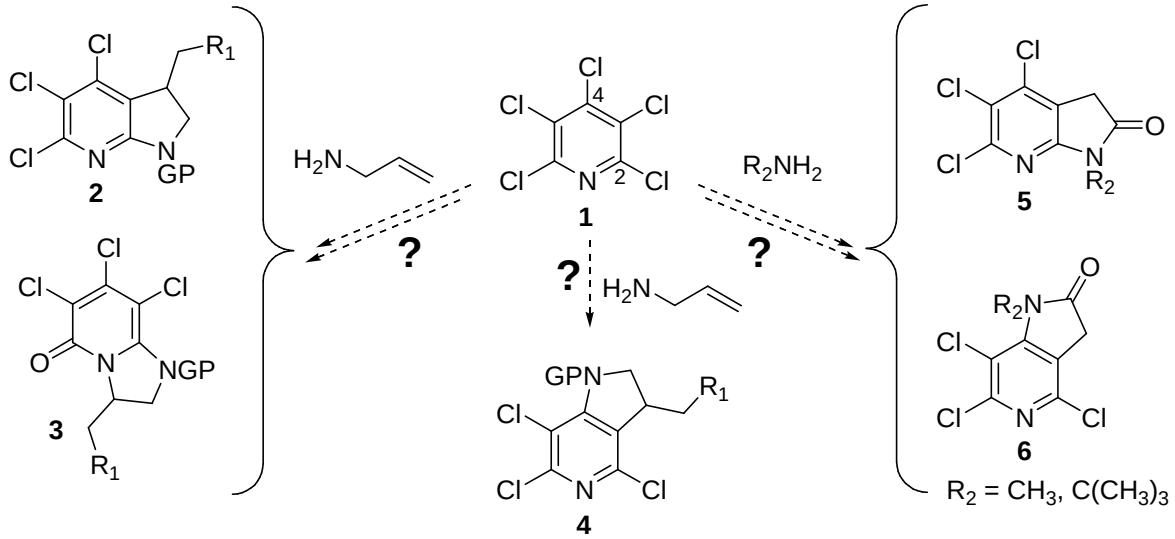



***Schéma VII-1** : Potentielles applications à partir de la pentachloropyridine*

## 1. Synthèse d'azaindolines polychlorées

### a. Préparation des précurseurs oléfines

La préparation des précurseurs commence par la substitution de la pentachloropyridine **1** par de l'allylamine dans le *N*,*N*-diméthylacétamide selon le protocole établi par B.J. Wakefield *et al.*[267,268] *(cf.* schéma VII-2). Deux régioisomères sont obtenus avec des rendements légèrement variables, principalement à cause de la difficulté de séparation par chromatographie. Le produit minoritaire **VII-01** correspond à la substitution en position 2 et est obtenu avec un rendement compris entre

16% et 27%. Le produit majoritaire **VII-02** correspond à la substitution en position 4, et est obtenu avec un rendement compris entre 52% et 73%.

Le produit **VII-01** est ensuite protégé, soit sous forme de carbamate de *tert*-butyle **VII-03** avec un rendement de 95%, soit sous forme d'acétyle **VII-04** avec un rendement de 95%. À noter que pour l'acyétlation par le chlorure d'acétyle, les protocoles classiques à base de 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane ou dans le toluène au reflux donnent des rendements plutôt décévants compris entre 30 et 50%, et qui peuvent s'expliquer par la très faible nucléophilie de l'azote du aux nombreux chlores présents qui appauvrissent fortement le noyau pyridine. L'utilisation d'un protocole particulier sans solvant à base d'acide sulfurique concentré et d'anhydride acétique permet de contourner cette limitation[269]. Le produit **VII-02** est lui uniquement protégé sous forme d'acétyle selon le même protocole avec un rendement de 82%.

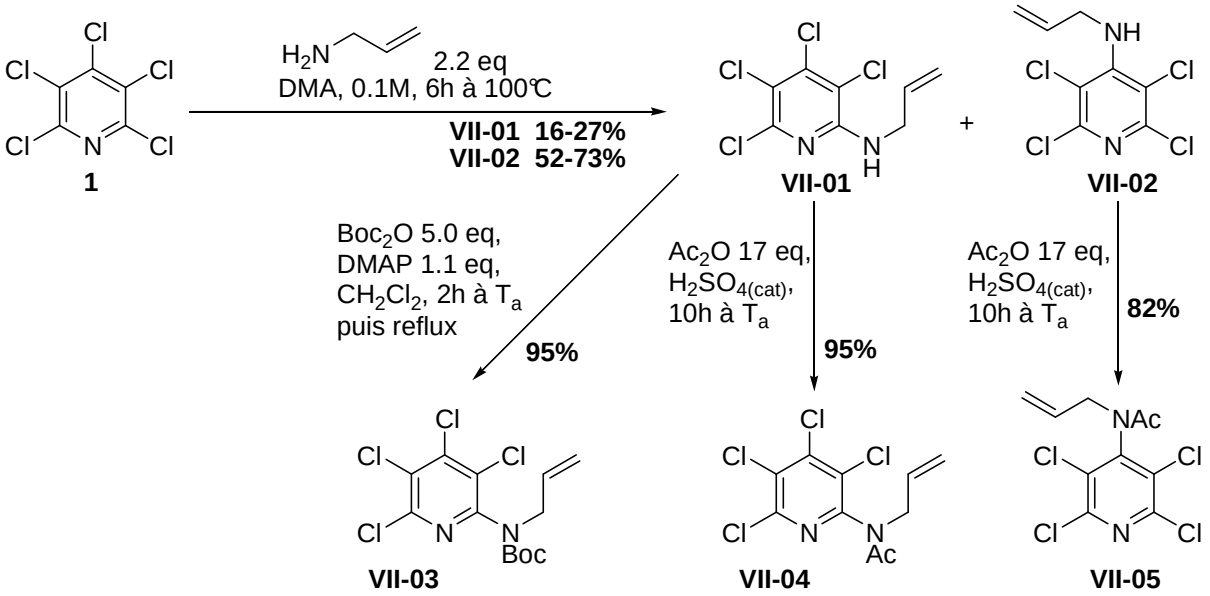



***Schéma VII-2** : Synthèse des précurseurs oléfines*

## b. Additions radicalaires à partir de la position 2

L'étape suivante est l'addition radicalaire sur les précurseurs oléfines **VII-03** et **VII-04** *(cf.* schéma VII-3 et tableau VII-1 pour les conditions). Les rendements varient entre 50% et 94%. À noter que dans un certain nombre de cas (entrées 1, 2, 3 et 5), le solvant réactionnel utilisé incorporait une faible proportion de cyclohexane, qui a la propriété, *via* l'abstraction d'un hydrogène, de facilement capter les radicaux chlores qui sont générés en cas de cyclisation prématurée *(cf.* mécanisme du schéma VII-5). Cependant la présence de cyclohexane ne semble pas essentielle, voir même plutôt détrimentale, puisque l'addition du xanthate **Xa2** sur l'oléfine **VII-03** *(cf.* entrée 4) dans le 1,2-dichloroéthane pur se fait avec un excellent rendement de 94%.

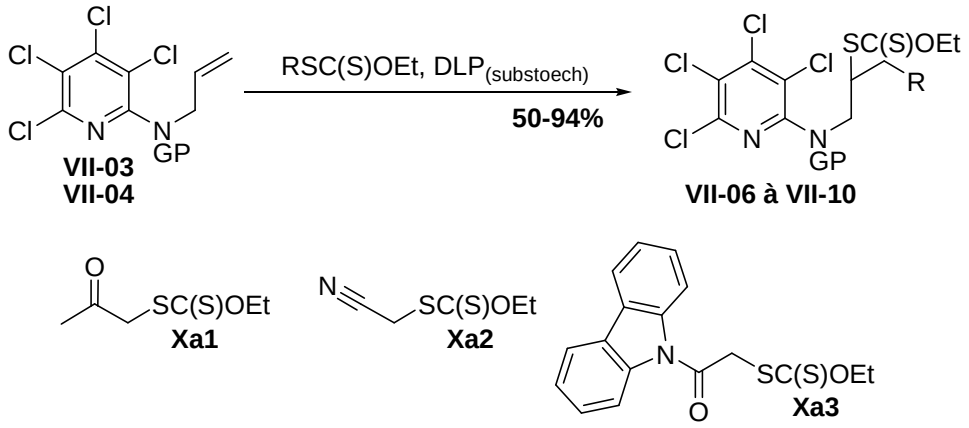



***Schéma VII-3*** *: Addition radicalaire de xanthates sur les oléfines* **VII-03** *et* **VII-04**

| | Composé de départ | Xanthate | Conditions | Rendement | Produit d'addition |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **VII-04** Ac | **Xa1** | 1.1 eq xanthate, 0.8M, DCE/Cy 10:1, 0.13 eq DLP | **60%** | **VII-06** |
| 2 | **VII-04** Ac | **Xa3** | 1.04 eq xanthate, 0.8M, DCE/Cy 10:1, 0.18 eq DLP | **50%** | **VII-07** |
| 3 | **VII-03** Boc | **Xa1** | 1.0 eq xanthate, 0.8M, DCE/Cy 10:1, 0.10 eq DLP | **85%** | **VII-08** |
| 4 | **VII-03** Boc | **Xa2** | 1.0 eq xanthate, 0.8M, DCE, 0.10 eq DLP | **94%** | **VII-09** |
| 5 | **VII-03** Boc | **Xa3** | 1.0 eq xanthate, 0.8M, DCE/Cy 10:1, 0.10 eq DLP | **56%** | **VII-10** |

***Tableau VII-1*** *: Résultats de l'étape d'addition radicalaire sur les oléfines* **VII-03** *et* **VII-04**

### c. Cyclisations radicalaires à partir de la position 2

Vient enfin l'étape de cyclisation radicalaire, pouvant conduire *a priori* soit à la pyridone **7**, soit à l'azaindole **8**. À notre grande satisfaction nous avons pu constater que les deux produits sont effectivement obtenus *(cf.* schéma VII-4 et tableau VII-2). Comme on peut le constater dans le tableau VII-2, un certain nombre de conditions réactionnelles ont été testées, mais il n'a pas été possible de déterminer un réel optimum à ce stade.

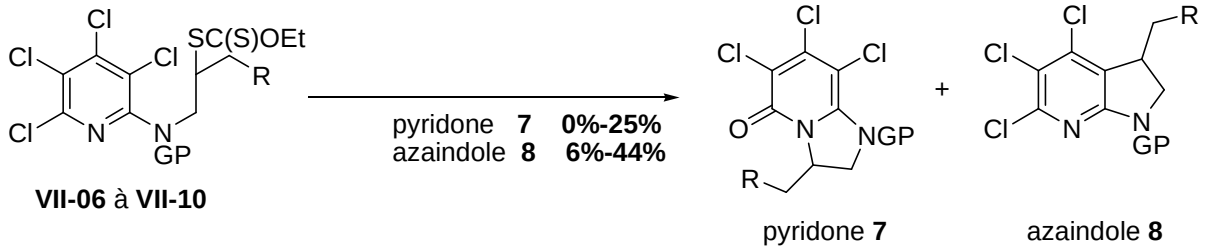



***Schéma VII-4*** *: Cyclisation radicalaire à partir des précurseurs xanthates* **VII-06** *à* **VII-10**

| | Composé de départ | Groupe protecteur | Conditions | Pyridone **7** | | Azaindoline **8** | | Réduit |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **VII-06** | Ac | 3.0 eq DTBP, PhCl/ octane 2.4:1, 0.1M | **-** | **0%** | **VII-11** | **44%** | **?** |
| 2 | **VII-08** | Boc | 3.0 eq DTBP, PhCl/ Cy 2:1, 0.15M | **VII-13** | **0%** | **VII-12** | **0%** | **?** |
| 3 | **VII-08** | Boc | 3.0 eq DTBP, PhCl/ octane 2:1, 0.15M | **VII-13** | **0%** | **VII-12** | **17%** | **?** |
| 4 | **VII-08** | Boc | 2.2 eq DLP, PhCl/ Cy 1:1, 0.1M | **VII-13** | **18%** | **VII-12** | **8%** | **?** |
| 5 | **VII-08** | Boc | 1.2 eq DLP, PhCl/ $Et_3SiH$ 3:1, 0.15M | **VII-13** | **25%** | **VII-12** | **13%** | **35%** |
| 6 | **VII-08** | Boc | 2.4 eq DLP, *tert*-BuOH, 0.15M | **VII-13** | **0%** | **VII-12** | **0%** | **39%** |
| 7 | **VII-09** | Boc | 1.2 eq DLP, PhCl/$Et_3SiH$ 3:1, 0.15M | **VII-15** | **22%** | **VII-14** | **7%** | **36%** |
| 8 | **VII-09** | Boc | 1.2 eq DLP, 1.0 eq collidine, PhCl, 0.15M | **VII-15** | **24** | **VII-14** | **?%** | **<15%** |

***Tableau VII-2*** : *Résultats de l'étape de cyclisation radicalaire*

Cependant ce bon résultat est à nuancer par les deux remarques suivantes :

- Les rendements en azaindole restent au mieux modérés, avec un maximum de 44% *(cf.* entrée 1), et ceux en pyridone sont décevants, avec un maximum de 25% *(cf.* entrée 5). Pour rappel, la pyridone au départ de la 2,6-dichloropyridine avait été obtenue avec un rendement de 66% sur l'étape de cyclisation.
- De plus la présence d'un groupe protecteur Boc ne permet pas d'avoir une sélectivité totale en pyridone *versus* l'azaindole *(cf.* entrées 4, 5 et 7), alors que pour les exemples à partir de la 2,6-dichloropyridine, la régiosélectivité était totale pour le Boc et partielle seulement pour le carbamate de méthyle.

Comme explication potentielle à ces deux remarques, nous avançons les deux points suivants *(cf.* schéma VII-5) :

- Dans le cas où la cyclisation se fait sur le carbone 3, l'intermédiaire **8b** obtenu ne peut pas subir le processus habituel d'oxydation /ré-aromatisation, car il n'y a pas de proton à éliminer. À la place, il y a éjection d'un radical chlore, qui est une étape cinétiquement rapide, en tout cas nettement plus rapide que l'étape d'oxydation par le DLP (normalement l'étape cinétiquement limitante). Cela signifie que le mécanisme conduisant à l'azindoline **8** est favorisé face à un mécanisme incluant une étape d'oxydation/ré-aromatisation, comme c'est le cas pour celui conduisant à la pyridone **7**.

- Que l'on considère le rotamère **7a** ou le **8a**, il y a une interaction stérique/électronique défavorable du groupe Boc, soit avec l'azote pyridinique, soit avec le chlore en position 3. Par conséquent la population de rotamères de l'étape de cyclisation radicalaire n'est plus uniquement en faveur du rotamère **7a**.

  Cependant cet effet est probablement minime par rapport à l'effet précédent. Mais il a sans doute une réelle influence sur le rendement global de la réaction. En effet, quelque soit le rotamère consideré entre **7a** et **8a**, celui-ci va avoir beaucoup de mal à cycliser, ce qui va entraîner beaucoup de réactions secondaires (réduction prématurée, possible dimérisation etc…), ce qui explique le rendement global moindre.

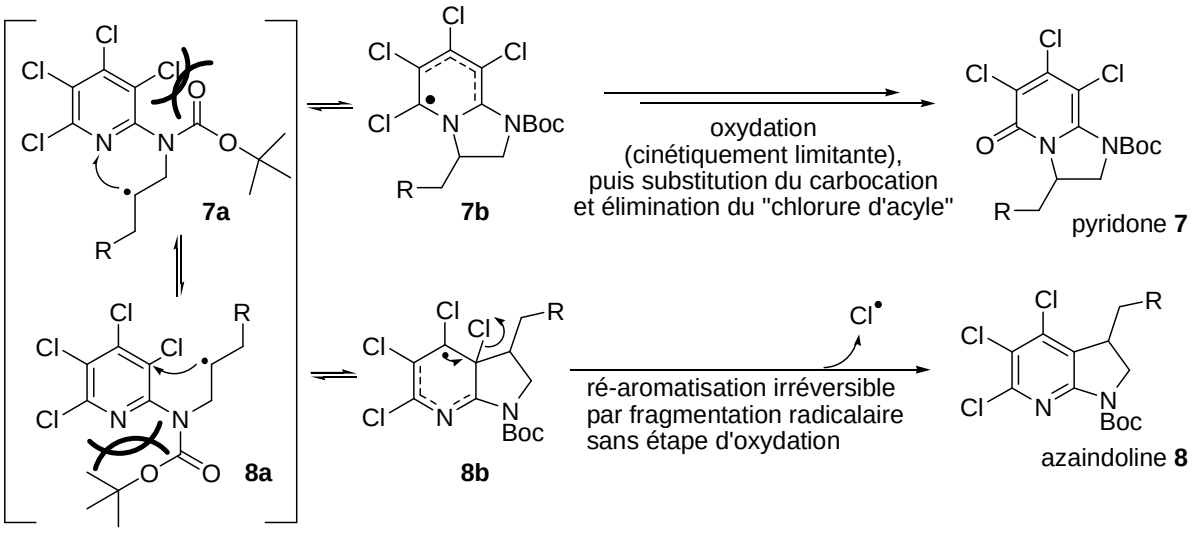



***Schéma VII-5** : Mécanisme de la cyclisation radicalaire à partir des rotamères* **7a** *et* **8a**

À noter que lors de la synthèse de l'azaindoline, un radical chlore est expulsé. Ce radical est très réactif et peut entraîner une dégradation du milieu réactionnel, ce qui à nouveau peut expliquer le rendement global moindre. Par conséquent, nous avons utilisé comme co-solvant soit du cyclohexane, soit de l'octane, qui sont de bons donneurs d'atomes d'hydrogène pour le radical chlore, mais de mauvais réducteurs pour le radical **7a**/**8a**, ce qui ne devrait pas gêner la cyclisation.

Si l'on regarde avec un peu plus de précision les résultats de la cyclisation *(cf.* tableau VII-2), on peut faire les constatations suivantes :

- Dans le cas d'un groupe protecteur acétyle (entrée 1), seul l'azaindole **VII-11** est obtenu, comme attendu, avec un rendement modéré de 44%. L'initiateur utilisé, le peroxyde de di-*tert*-butyle DTBP, est un moins bon oxydant que le DLP, ce qui peut être génant lors de réactions de cyclisation aromatique. Ce n'est cependant pas un problème ici, puisqu'il

n'y a pas besoin d'oxyder le radical pour la ré-aromatisation. Par contre les radicaux chlore sont générés en quantité importante, d'où l'utilisation de l'octane, qui est un meilleur co-solvant que le cyclohexane pour les capter.

- Certaines conditions ne permettent pas l'accès à la pyridone, malgré la présence d'un groupe Boc *(cf.* entrées 2, 3 et 6)
    - Dans le cas où l'initiateur radicalaire est le DTBP couplé au cyclohexane comme solvant, on constate une totale dégradation du milieu réactionnel (entrée 2). Deux raisons sont possibles : cet initiateur étant un moins bon oxydant que le DLP, il ne favorise pas la voie de la pyridone. Le cyclohexane n'est pas assez efficace pour capter les radicaux générés par la voie de l'azaindoline.
    - Si l'on utilise le DTBP mais couplé cette fois à de l'octane, pour empêcher la dégradation, on obtient bien l'azaindoline, mais avec un faible rendement de 17% (entrée 3), ce qui prouve que les raisons du points précédents sont vraies ensembles.
    - Enfin on peut utiliser comme solvant le *tert*-butanol (entrée 6). Celui-ci est connu pour permettre une rotation plus facile de l'amide *via* échange de proton, ce qui pourrait s'avérer bénéfique au vu de l'encombrement du précurseur. Cependant on n'obtient malheureusement ni azaindoline, ni pyridone, juste du produit réduit. Une explication possible serait que le rotamère favorisé par l'utilisation du *tert*-butanol ne puisse conduire à aucune des deux cyclisations et donc favorise la réduction prématurée du radical.

- Concernant les conditions permettant bien l'accès à la pyridone *(cf.* entrées 4, 5, 7 et 8)
    - L'utilisation de DLP (entrée 4) au lieu de DTBP (entrée 2) dans un même mélange de solvants à base de cyclohexane permet de passer d'une dégradation complète du milieu réactionnel à un mélange de produits, avec 8% d'azaindoline et 18% de pyridone, ce qui prouve l'importance d'avoir un bon oxydant pour favoriser la voie du mécanisme conduisant à la pyridone.
    - En remplaçant le cyclohexane par un co-solvant encore meilleur donneur d'hydrogène que l'octane (entrée 5 et 7), à savoir le triéthylsilane, on augmente très légèrement les rendements, avec 13% pour l'azaindoline et 25% pour la pyridone. Cependant ce donneur d'hydrogène n'agit visiblement pas que sur les radicaux chlores, mais aussi sur le radical pré-cyclisation **7a**/**8a** ce qui augmente drastiquement la quantité de produit réduit, avec un rendement de 35%.

- Nous avons enfin testé le remplacement du triethylsilane par une base, la collidine (entrée 8). L'idée était d'agir non pas forcément sur le radical chlore éjecté, mais sur l'acide chlorhydrique qui s'ensuit. On constate que le rendement en pyridone se maintient à 24% et que la proportion de produit réduit baisse significativement. L'azaindoline est quand à elle à peine détectable. Le milieu réactionnel est de plus beaucoup plus propre dans ces conditions, facilitant la purification.

Ces résultats, bien qu'intéressants pour la compréhension du mécanisme de la réaction, restent décevants en terme de rendement. Cependant la mise au point de conditions partiellement optimisées (entrée 8) à base de collidine est encourageante. L'effet prépondérant au final limitant cette réaction est très certainement la présence du chlore en position 3, qui empêche la chaîne – et donc le radical – de se positionner correctement pour effectuer la cyclisation, comme nous avons pu le voir lors de l'exemple ci-dessous du xanthate de carbazole.

### d. Cyclisation radicalaire à partir de la position 2 avec le xanthate de carbazole

Les résultats de la cyclisation des composés **VII-07** et **VII-10,** fonctionnalisés par le xanthate de carbazole **Xa3**, ont mis en lumière un effet de compétition intéressant *(cf.* tableau VII-3).

- Dans le cas d'un groupe protecteur acétyle (entrée 9), l'azaindoline **VII-16** est à nouveau obtenue avec un rendement de 41%, proche des 44% obtenus ci-avant (entrée 1). Cependant ce n'est plus le seul produit puisque l'on détecte une faible quantité de produit **11** de type dihydroazepinocarbazolone.
- Dans le cas d'un groupe protecteur Boc (entrée 10) avec des conditions analogues à celles de l'entrée 4, où la pyridone était le produit majoritaire, le résultat est cette fois plus surprenant, car il n'y a pas de pyridone obtenue. Le rendement en azaindoline reste équivalent et très faible à 8%. Par contre on obtient majoritairement la dihydroazepinocarbazolone **11**, avec un rendement de 20%.

Or la formation de cette dihydroazepinocarbazolone résulte d'une cyclisation radicalaire pour former un cycle à 7 chaînons, ce qui est largement plus défavorable que de former un cycle à 5. Dans le cas de cyclisations pour former des cycles aliphatiques, un cycle à 5 se fait avec une constante de vitesse cent fois plus supérieure à celle d'un cycle à 6, elle-même dix fois supérieure à celle d'un cycle à 7 ![10] Par conséquent, le carbazole, en jouant un rôle efficace de compétiteur, prouve que la vitesse relative de cyclisation sur le cycle à 5 est abaissée d'un facteur $10^3$ à cause du chlore en position 3.

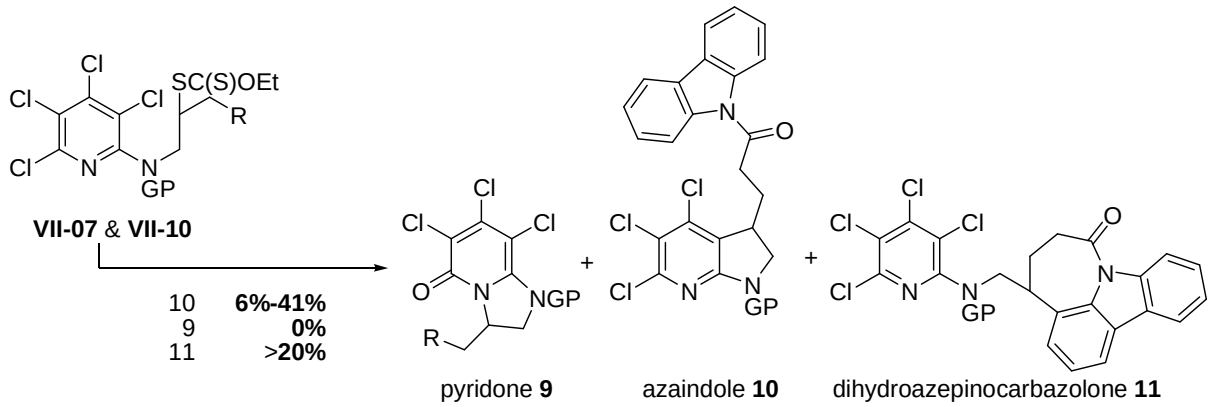



***Schéma VII-6*** *: Cas particulier de la cyclisation radicalaire avec le xanthate de carbazole* ***Xa3***

| | Composé de départ | Groupe protecteur | Conditions | Pyridone **9** | Azaindoline **10** | | Azepinocarba-zolone **11** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9 | **VII-07** | Ac | 2.0 eq DLP, PhCl / Cy 1:1, 0.15M | 0% | **VII-16** | 41% | | >0% |
| 10 | **VII-10** | Boc | 2.0 eq DLP, PhCl / Cy 1:1, 0.15M | 0% | **VII-17** | 6% | **VII-18** | 20% |

***Tableau VII-3*** *: Résultats de l'étape de cyclisation radicalaire*

### e. Additions radicalaires à partir de la position 4

La même méthodologie a été appliquée en position 4, mais uniquement avec un acétyle comme groupe protecteur. Le groupe Boc n'a en effet pas été testé en position 4, puisqu'il n'y a pas de régiosélectivité de cyclisation possible à tester. De plus le groupe Boc est parfois fragile dans les conditions de cyclisation radicalaire (reflux entre 80°C et 160°C), puisque les solvants utilisés comme le 1,2-dichloroéthane et le (di)chlorobenzène peuvent libérer un peu d'acide chlorhydrique.

L'addition radicalaire des xanthates **Xa1** et **Xa3** sur l'oléfine **VII-05** permet d'obtenir les produits **VII-19** et **VII-20** avec des rendements modérés de 70% et 42% respectivement *(cf.* schéma VII-7 et tableau VII-4).

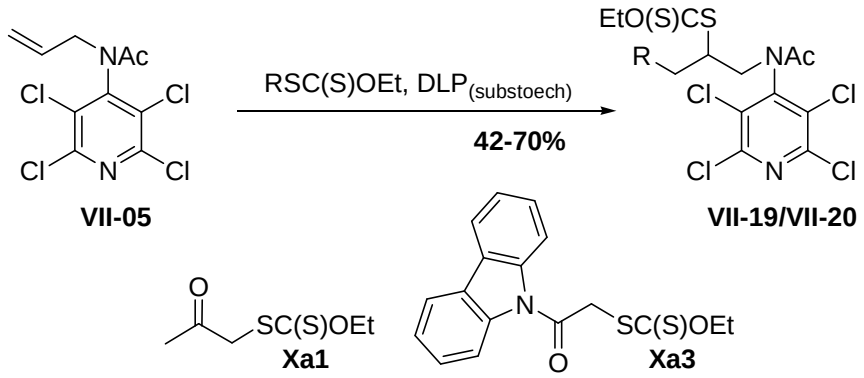



***Schéma VII-7*** : *Addition radicalaire à partir du précurseur oléfine* **VII-05**

| | Composé de départ | Xanthate | Conditions | Rendement | Produit d'addition |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **VII-05** | **Xa1** | 1.05 eq xanthate, DCE/Cy 10:1, 0.8M, 0.13 eq DLP | **70%** | **VII-19** |
| 2 | **VII-05** | **Xa3** | 1.0 eq xanthate, DCE/Cy 1:1, 0.20, 0.8M, eq DLP | **42%** | **VII-20** |

***Tableau VII-3*** *: Résultats de l'étape d'addition radicalaire*

### f. Cyclisations radicalaires à partir de la position 4

La réaction de cyclisation sur le composé **IV-19** a été testée avec comme initiateur radicalaire, soit le DLP, soit le DTBP *(cf.* schéma VII-8 et tableau VII-4). Les résultats avec le DLP sont moyens, l'azaindoline **VII-21** n'étant obtenue qu'avec un rendement modéré de 35% (entrée 1). Cependant l'utilisation de DTBP permet de significativement améliorer le rendement, jusqu'à 56% (entrée 2). Comme on a pu le voir précédemment avec l'obtention d'azaindoline en position 2, il n'y a en effet pas besoin de réaliser d'oxydation après la cyclisation radicalaire, le DTBP n'est pas donc limité ici face au DLP. Il permet même logiquement d'obtenir de meilleurs résultats, car il possède une demie vie nettement plus longue que le DLP à la température de réaction utilisée.

Il a de plus été constaté avec l'utilisation de DTBP l'obtention d'une faible quantité d'azaindole **VII-22**, qui résulte de l'oxydation *in situ* de l'azaindoline **VII-21**. Par conséquent, avec un protocole optimisé (nombre d'équivalents de DTBP, dilution et temps de réaction), il pourrait être envisageable de complètement convertir *in situ* l'azaindoloine **VII-21** en azaindole **VII-22**.

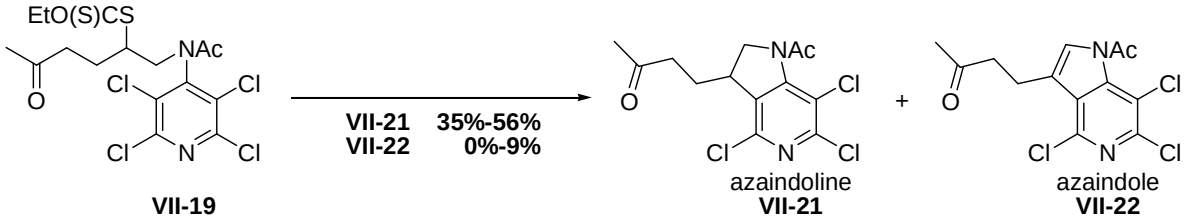



***Schéma VII-8*** : *Cyclisation radicalaire à partir du précurseur xanthate* **VII-19**

| | Composé de départ | Conditions | Azaindoline | | Azaindole | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **VII-19** | 1.6 eq DLP, PhCl/Cy 1:1, 0.15M | **VII-21** | 35% | **VII-22** | 0% |
| 2 | **VII-19** | 30 eq DTBP, PhCl/Cy 10:4, 0.15M | **VII-21** | 56% | **VII-22** | 9% |

***Tableau VII-4*** *: Résultats de l'étape de cyclisation radicalaire au départ de* ***VII-19***

### g. Cyclisations radicalaires à partir de la position 4 avec le xanthate de carbazole

La réaction de cyclisation sur le composé **VII-20**, issu du xanthate de carbazole, permet bien d'obtenir l'azaindoline **IV-23**, avec un rendement de 27% du même ordre de grandeur que le

produit **VII-21** avant (entrée 1). De plus, on obtient en même temps la dihydroazepinocarbazolone **VII-24**, avec un rendement de 32%.

Il aurait pu être intéressant de reproduire cette expérience en utilisant non pas du DLP, mais du DTBP, pour voir si la proportion relative d'azaindoline **VII-23** augmentait. En effet, l'étape d'oxydation après la cyclisation sur le carbazole (pour mener à **VII-24**) devrait être rendue plus difficile, favorisant donc l'obtention du produit **VII-23**.

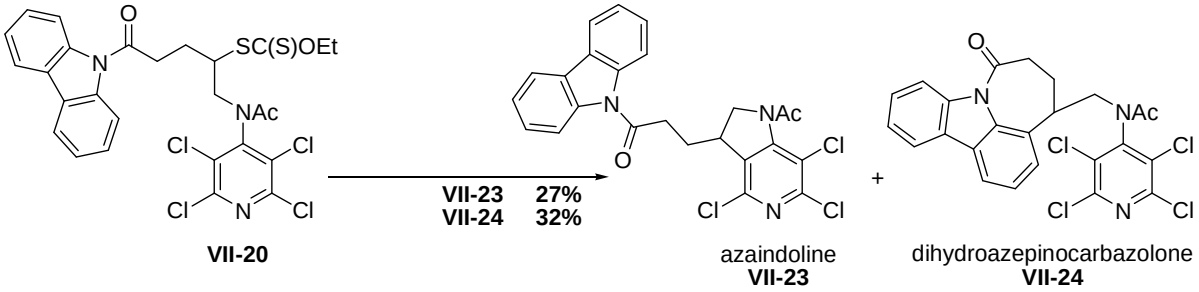



***Schéma VII-9*** : *Cyclisation radicalaire à partir du précurseur xanthate* **VII-20**

| | Composé de départ | Conditions | Azaindoline | | Dihydroazépino -carbazolone | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **VII-20** | 1.6 eq DLP, PhCl/ Cy 1:1, 0.15M | **VII-23** | 27% | **VII-24** | 32% |

***Tableau VII-5*** *: Résultats de l'étape de cyclisation radicalaire au départ de* **VII-20**

### g. Cyclisations radicalaires à partir de la position 4 sans groupe protecteur

Enfin nous avons voulu tester le cas particulier d'un précurseur, dont l'azote en position 4 ne serait pas protégé. En effet l'utilisation d'un groupe protecteur est liée à deux raisons principales : le première est d'empêcher l'azote de réaliser une attaque nucléophile intermoléculaire sur le groupe xanthate. La seconde est de favoriser l'orientation de la chaîne portée par l'azote pour adopter une position *s-trans* nécessaire lors de l'étape de cyclisation.

Or avec un chaîne placée en position 4, les chlores présents de chaque côté pouvaient potentiellement résoudre les deux problèmes. En effet, de par l'encombrement stérique et via l'appauvrissement électronique du cycle aromatique, l'azote devrait être peu susceptible de pouvoir effectuer une substitution nucléophile. De plus l'encombrement stérique pourrait éventuellement empêcher une trop grande rotation de la chaîne et ainsi favoriser la cyclisation.

L'addition radicalaire du xanthate **Xa1** sur l'oléfine **VII-02** permet d'obtenir le précurseur **VII-25** avec un rendement modéré de 52% *(cf.* schéma VII-10). La mise en réaction de ce produit dans des conditions de cyclisation radicalaire avec du DTBP comme initiateur nous a effectivement

permis d'obtenir l'azaindoline **VII-26**, avec un rendement de 20%, ainsi que l'azaindole **VII-27**, avec un rendement de 25%.

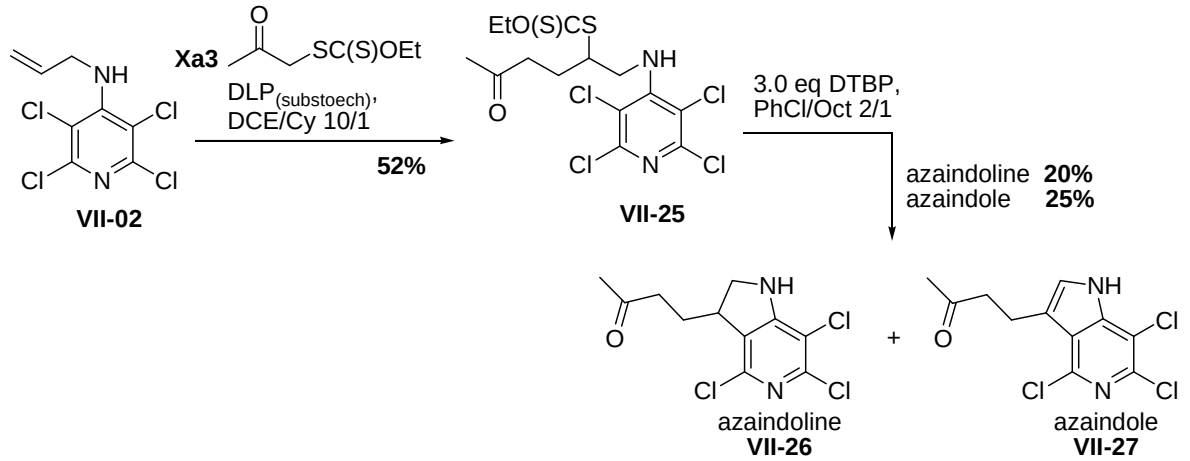



***Schéma VII-10*** : *Addition et cyclisation radicalaire à partir du précurseur xanthate non protégé* **VII-02**

Cette séquence, relativement anodine en elle-même, est pourtant très intéressante, car elle permet de se passer de groupe protecteur sur l'azote (pour deux autres exemples, voir les travaux du Docteur Qacemi sur les dihydronaphtyridinones[41]) et donc d'accéder en seulement 3 étapes à des azaindolines et/ou azaindoles fonctionnalisés.

## 2. Synthèse d'azaoxindoles polychlorés

### a. À partir de *tert*-butylamine

La première étape est la substitution nucléophile aromatique de la pentachloropyridine par la *tert*-butylamine *(cf.* schéma VII-11 et tableau VII-6). À nouveau les meilleurs résultats sont obtenus dans le DMA, où le produit de substitution en position 2 **VII-28** est obtenu avec un rendement de 28% et le produit de substitution en position 4 **VII-29** avec un rendement de 72%.

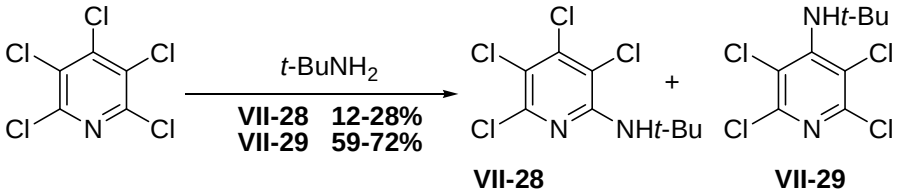



***Schéma VII-11*** *: Substitution de la pentachloropyridine par de la tert-butylamine*

| | Conditions | **VII-28** | **VII-29** |
|---|---|---|---|
| 1 | 3.0 eq *tert*-butylamine, DMA, 0.5M, reflux | 28% | 72% |
| 2 | 3.0 eq *tert*-butylamine, EtOH, 0.5M, reflux | 12% | 59% |

***Tableau VII-6*** *: Résultats de l'étape de substitution nucléophile aromatique*

L'étape suivante de chloroacétylation s'est par contre avérée très difficile à réaliser *(cf.* schéma VII-12 et tableau VII-7), probablement à cause de la forte désactivation de l'azote, à cause l'hétérocyle très appauvri, mais aussi de l'encombrement via le *tert*-butyle et le(s) chlore(s) environnants. Soit il y a absence de réaction (entrées 1 et 2), soit le produit obtenu est bien acétylé mais a perdu le groupe *tert*-butyle (entrée 3 et 4). Les « moins mauvaises conditions » trouvées correspondent à l'utilisation de diméthylaniline et de chlorure de chloroacétyle sans solvant, ce qui permet d'obtenir le produit attendu avec un faible rendement de 32%.

Les conditions à base d'anhydride acétique et d'acide sulfurique utilisées précédemment[269] auraient probablement permis l'acétylation, mais n'auraient probablement pas permis de garder le *tert*-butyle en place, et n'ont donc pas été testées.

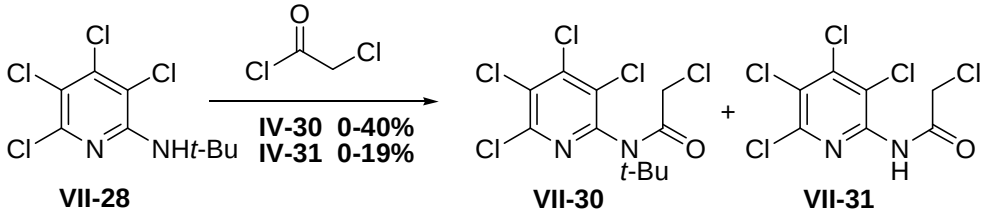



***Schéma VII-12*** *: Essais de chloroacétylation au départ de l'amine* **VII-28**

| | Conditions | **VII-28** départ récupéré | **VII-30** | **VII-31** |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 3.0 eq chlorure de chloroacétyle, PhMe, reflux | 95% | 0% | 0% |
| 2 | 1.5 eq NaH, THF, 0°C<br>puis 1.5 eq chlorure de chloroacétyle | 100% | 0% | 0% |
| 3 | 1.5 eq chlorure de chloroacétyle,<br>2.0 eq *N*,*N*-diméthylaniline, reflux | 40% | 32% | 19% |
| 4 | 6.0 eq chlorure de chloroacétyle, 1.0 eq DMAP, $CH_2Cl_2$, reflux | 50% | 0% | 50% |

***Tableau VII-7*** *: Résultats de l'étape de chloroacétylation au départ de l'amine* **VII-28**

Les mêmes essais menés sur le composé **VII-29** n'ont pas été plus concluants, avec une dégradation quasi-totale du milieu réactionnel, où seul le composé VII-32 a pu être recupéré.

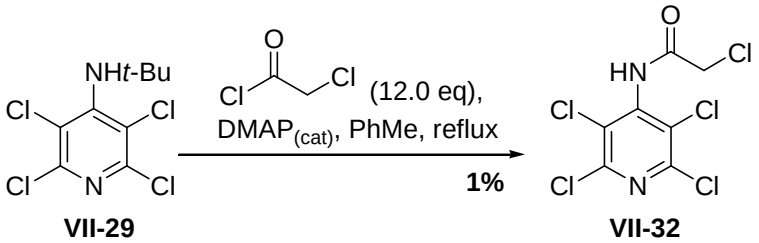



***Schéma VII-13*** : *Essais de chloroacétylation au départ de l'amine* **VII-29**

Au vu des mauvais résultats obtenus, nous avons décidé de ne pas poursuivre l'approche avec la *tert*-butylamine. Nous avons cependant profité du peu de produit **VII-32** dont nous disposions

pour réaliser juste un essai sur la suite de la synthèse. En effet **VII-32** ne porte pas de groupe protecteur, mais comme nous l'avons vu ci-dessus avec la synthèse des azaindolines **VII-26** et **VII-27**, cela peut ne pas être nécessaire.

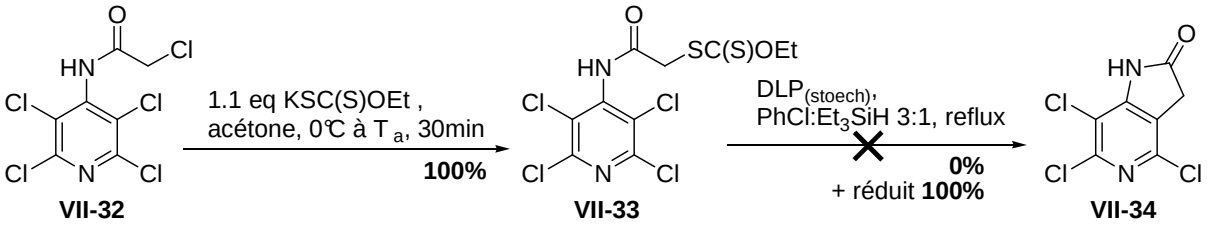



***Schéma VII-14** : Préparation du précurseur xanthate et essai de cyclisation*

Le composé **VII-32** a donc été traité par le sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium, pour obtenir **VII-33** avec un rendement quantitatif *(cf.* schéma VII-14). Le xanthate obtenu, mis dans des conditions de cyclisation radicalaire avec comme initiateur du DLP et comme solvant un mélange chlorobenzène et triéthylsilane, n'a pas permis d'obtenir le produit attendu **VII-34**, mais uniquement et quantitativement du produit réduit.

Cependant, au vu des résultats précédents, les conditions utilisées pour cette réaction n'étaient clairement pas les plus favorables. L'idéal aurait été l'utilisation de DTBP dans le chlorobenzène (ou dans le dichlorobenzène), avec à la place du triéthylsilane soit de la collidine (pour piéger l'acide chlorydrique libéré sans pour autant réduire prématurement le radical), soit rien (puisqu'il n'y a pas de carbamate de *tert*-buytle à prémunir de dégradation).

### b. À partir de méthylamine

Nous avons donc repris la synthèse au départ de la méthylamine, le groupe méthyle étant moins encombrant et beaucoup plus robuste aux conditions acides. La substitution nucléophile aromatique dans les conditions utilisées précédemment permet d'obtenir les deux isomères **VII-35** et **VII-36**, avec des rendements respectifs de 19% et 50%, ainsi que 28% d'un mélange non séparé des deux produits (à cause de leur polarité très proche, qui rend leur séparation par chromatographie très difficile) *(cf.* schéma VII-37).

Cependant la deuxième étape de chloro-acétylation est cette fois beaucoup plus efficace, et permet d'accéder aux produits chloro-acétylés en position 2 **VII-37** et en position 4 **VII-38** avec de très bons rendements non optimisés de 94% et 78% respectivement.

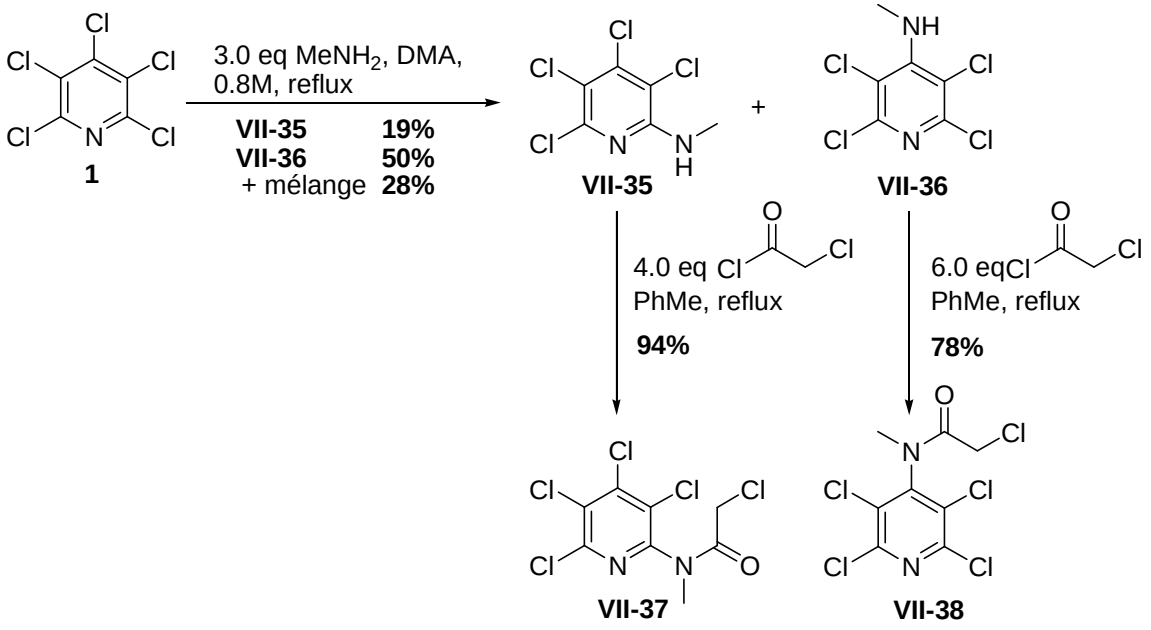



***Schéma VII-15*** *: Préparation des précurseurs amides au départ de la méthylamine*

Par manque de temps, la suite de la synthèse n'a été poursuivie que pour le dérivé substitué en position 2 **VII-37**. La substitution du chlore par le sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium n'a permis d'obtenir le xanthate **VII-39** qu'avec un rendement modéré de 66% *(cf.* schéma VII-16). Le même problème a été rencontré par la suite dans le cas des pyrimidines *(cf.* chapitre X, schéma X-12, composés **X-32/33** et **X-34/35**) et a été solutionné alors par l'utilisation de sel d'*O*-néopentyl xanthogénate de potassium.

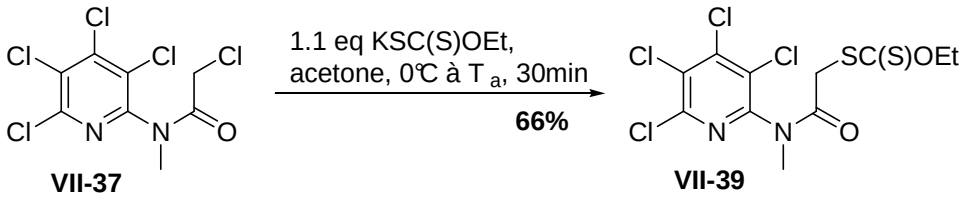



***Schéma VII-16*** : *Préparation du précurseur xanthate* **VII-39**

Dans notre cas, nous n'avons malheureusement pas eu le temps de reproduire l'expérience dans ces conditions améliorées. De plus, au vu de la trop faible quantité de précurseur d'*O*-éthyl xanthate **VII-39** disponible, nous n'avons pas pu tenter la réaction de cyclisation *(cf.* schéma VII-17). Le sujet reste donc ouvert quant à la possibilité d'obtenir les composés **VII-41** et **VII-43** de type 5-azaoxindole.

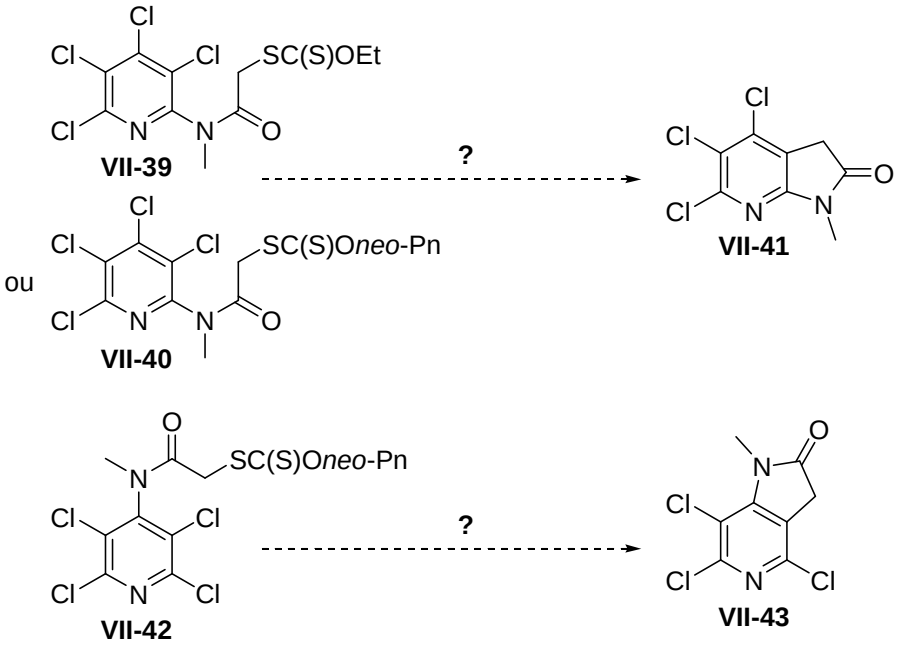



***Schéma VII-17*** *:Synthèse potentielle de chloro-azaoxindoles* **VII-41** *et* **VII-43**

# Chapitre VIII Au départ de la pentafluoropyridine

*Ces travaux sur les pentafluoropyridines ont été repris par la suite par le docteur Petit lors de sa thèse. Tous les résultats issus de son travail et présentés dans ce chapitre seront clairement indiqués comme tels.*

Au vu des résultats obtenus avec la pentachloropyridine, nous avons donc testé la méthodologie avec la pentafluoropyridine, car nous avons supposé que le remplacement des chlores par des fluors permettrait de nettement favoriser l'obtention de la pyridone **2** à la place de l'azaindoline **3**. En effet, à partir du mécanisme proposé *(cf.* schéma VIII-1) :

- Un atome de fluor en position 3 à la place d'un chlore est moins susceptible de causer des interactions électroniques et stériques défavorables avec le groupe Boc, et donc de perturber la sélectivité de la cyclisation radicalaire comme nous avons pu le constater dans le chapitre précédent *(cf.* schéma VII-5).
- Il n'y avait à notre connaissance aucun exemple dans la littérature de fragmentation radicalaire de liaison carbone-fluor (une des liaisons chimiques les plus solides qui soit[17], avec une énergie de liaison de 116 kcal/mol), ce qui devrait donc limiter voir empêcher la β-fragmentation radicalaire menant à l'azaindoline **3**.

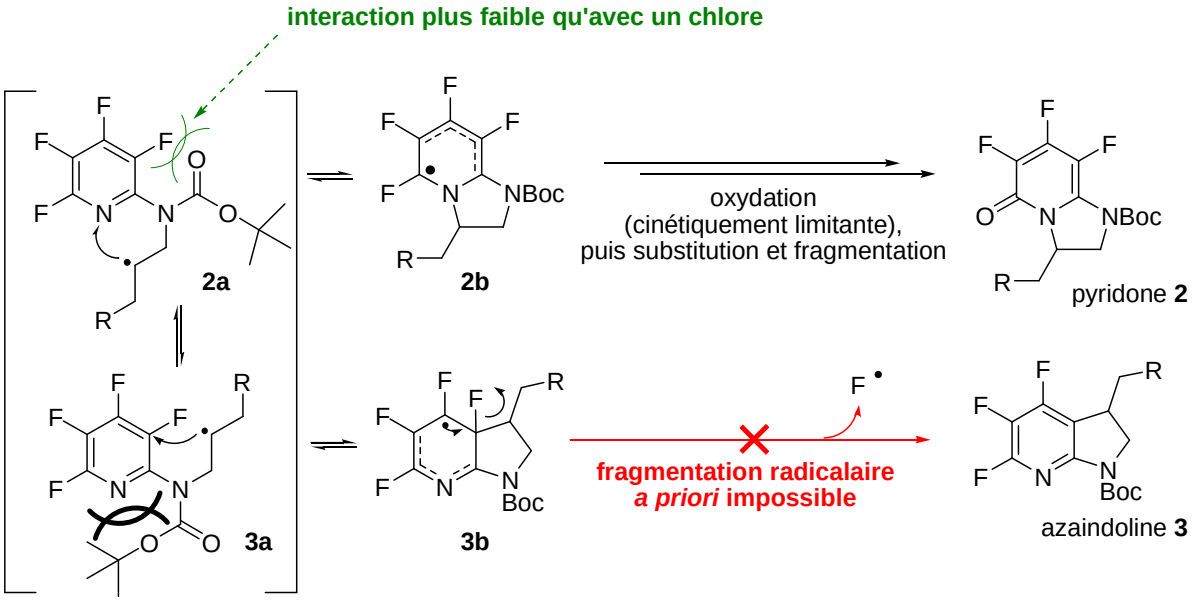



***Schéma VIII-1** : Hypothèses sur le mécanisme de cyclisation radicalaire dans la série issue de la pentafluoropyridine*

À partir du noyau pentafluoropyridine, nous avons donc concentré nos travaux sur l'obtention de noyaux de type azaindoline, en laissant de côté les noyaux de type azaoxindoline *(cf.* schéma VIII-2). Le cycle supplémentaire a été construit au départ d'allylamine, soit à partir de la position 2 (paragraphe 1), soit de la position 4 (paragraphe 2). Les résultats de ce chapitre seront par la suite résumés en fin de partie IV avec ceux sur les pentachloropyridines.

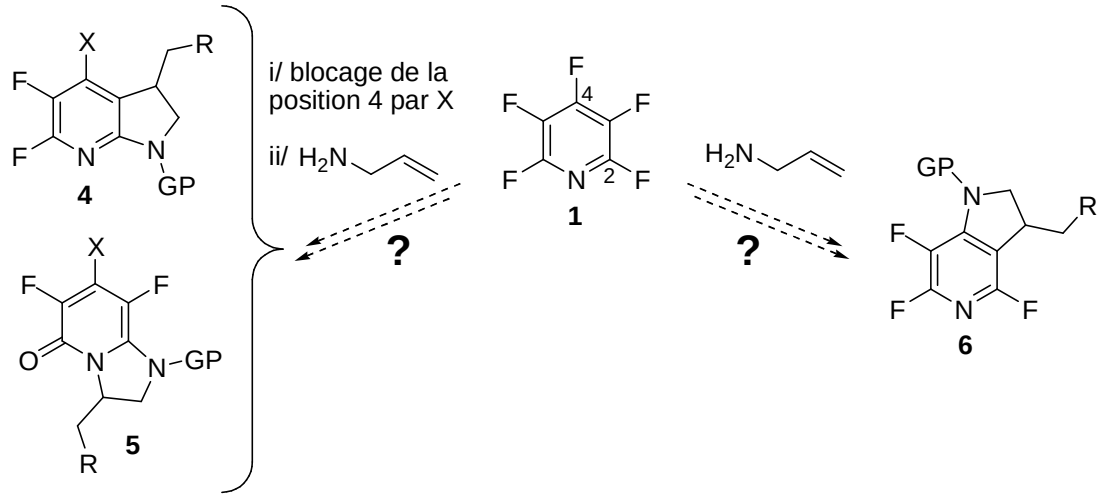



***Schéma VIII-2** : Applications potentielles au départ de la pentafluoropyridine*

## 1. Synthèse de pyrrolopyridines en position 2

Il est important de noter que la pentafluoropyridine présente une spécificité face à la pentachloropyridine, à savoir une régiospécificité totale en position 4 de la première substitution nucléophile aromatique. De plus cette première substitution se fait avec une très grande réactivité, même à 0°C.

Une conséquence directe est que, pour travailler à partir d'allylamine substituée en position 2, il est nécessaire de commencer par bloquer la position 4 en la substituant. Comme nous allons le voir par la suite, le choix du substituant a une réelle importance. Quatre possibilités ont été étudiées *(cf.* schéma VIII-2): soit un groupe *N*,*N*-diméthylamino (paragraphe a), soit un groupe *N*-méthyl-*N*-acétylamido ou un groupe *N*-méthyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylamino (paragraphe b), soit un hydrogène (paragraphe c).

### a. À partir de diméthylamine en position 4

La substitution en position 4 par de la diméthylamine permet d'obtenir le précurseur **VIII-01** avec un rendement quantitatif *(cf.* schéma VIII-3). La substitution suivante par de l'allylamine en position 2 donne l'amine **VIII-02** avec un rendement de 99%. Nous avons ensuite réalisé la

protection, soit sous forme d'acétyle pour obtenir le composé **VIII-03** avec un rendement de 86%, soit sous forme de carbamate de *tert*-butyle pour obtenir le composé **VIII-04** avec un rendement de 88%.

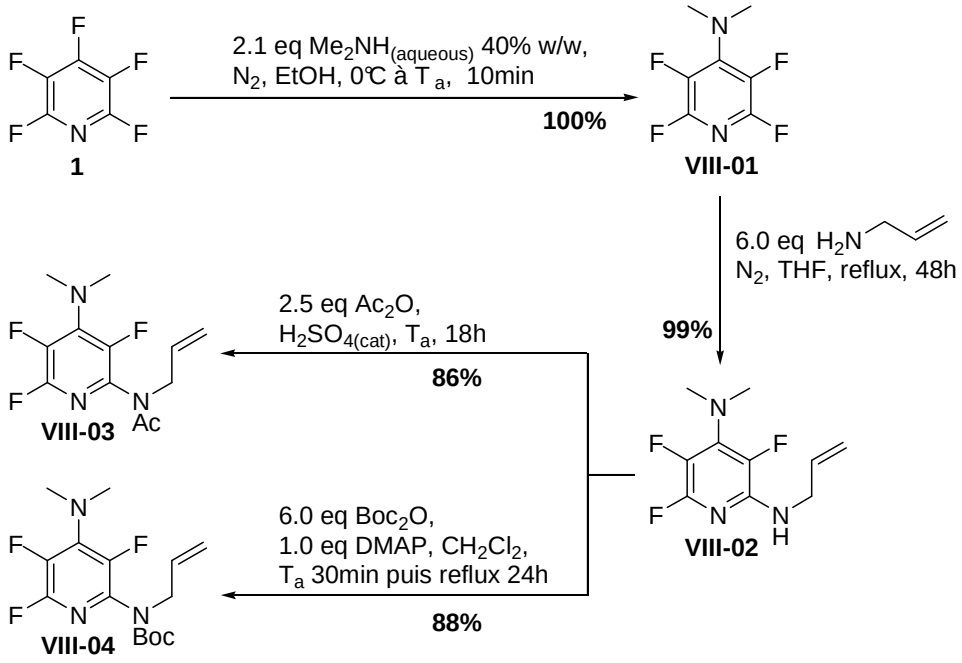



***Schéma VIII-3*** : *Préparation des précurseurs oléfines* **VIII-03** *et* **VIII-04**

L'étape suivante est l'addition du xanthate de chloroacétonitrile **Xa2** sur les oléfines **VIII-03** et **VIII-04** *(cf.* schéma VIII-4 et tableau VIII-1). Les produits d'addition correspondants **VIII-05** et **VIII-07** sont obtenus avec des rendements corrects, respectivement de 78% et 69%. Cependant on constate aussi l'obtention d'un sous produit dans chacune des réactions, respectivement **VIII-06** et **VIII-08**, obtenu avec un faible rendement et que nous avons identifié comme étant le produit d'addition ayant perdu un des méthyles porté par l'azote en position 4.

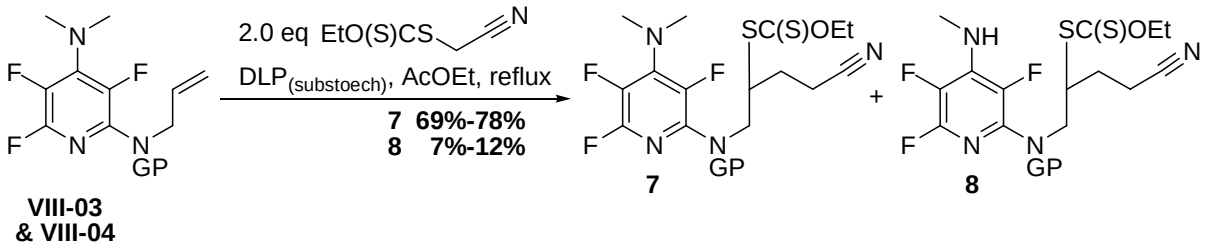



***Schéma VIII-4*** *: Addition radicalaire du xanthate* **Xa2**

| | Composé de départ | Produit d'addition 7 | | Produit d'addition 8 | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **VIII-03** (Ac) | **VIII-05** | **78%** | **VIII-06** | **12%** |
| 2 | **VIII-04** (Boc) | **VIII-07** | **69%** | **VIII-08** | **7%** |

***Tableau VIII-1*** *: Résultats de l'étape d'addition radicalaire du xanthate* **Xa2**

Une explication possible est la sensibilité de ce méthyle à l'oxydation (l'initiateur radicalaire DLP est aussi un oxydant). Cette hypothèse a été simplement vérifiée en traitant le composé **VIII-01** par du DLP dans de l'acétate d'éthyle au reflux. On obtient effectivement du produit déméthylé **VIII-09**, bien qu'en faibles proportions *(cf.* schéma VIII-5).

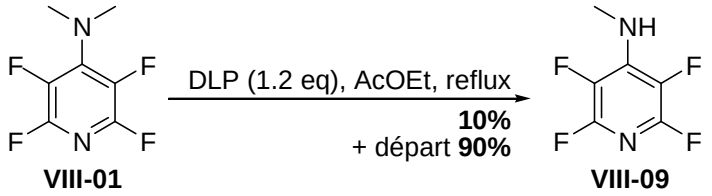



***Schéma VIII-5*** *: Test de sensibilité à l'oxydation des méthyles de* **VIII-01**

L'étape finale est la cyclisation radicalaire *(cf.* schéma VIII-6). Comme attendu, que ce soit avec l'acétyle ou le Boc comme groupe protecteur, l'azaindoline **9** n'est pas obtenue. Mais contre toute attente, la pyridone **10** n'est pas non plus obtenue ! À la place, on obtient dans les deux cas le même produit, à savoir l'azaindoline **11** ayant perdu un méthyle. Ce produit est obtenu, sans optimisation, avec un rendement modéré d'environ 40%.

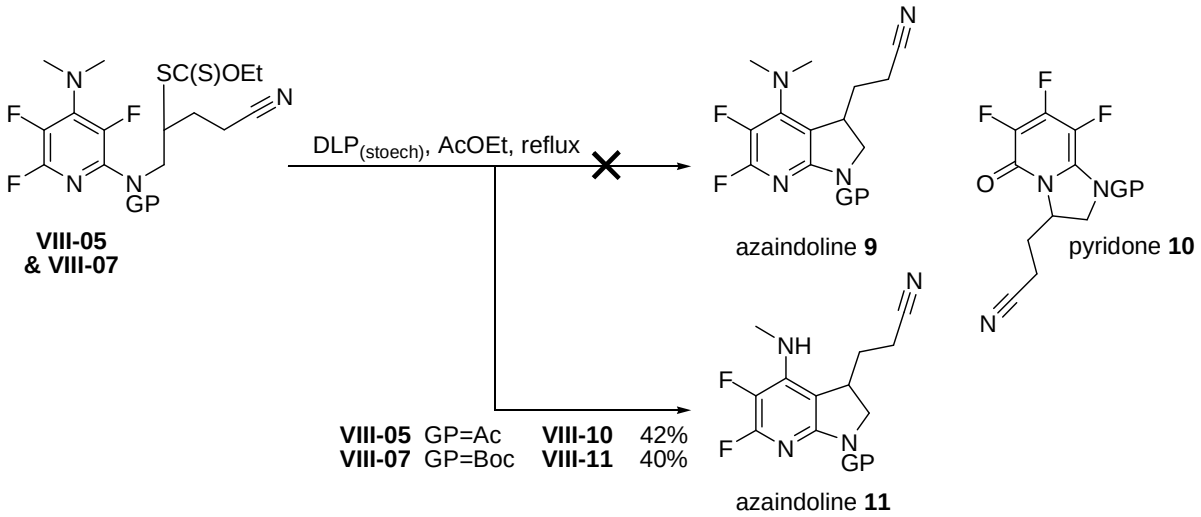



***Schéma VIII-6*** *: Etape de cyclisation radicalaire au départ de* **VIII-05** *et* **VIII-07**

Une explication possible à ce résultat inattendu *(cf.* schéma VIII-7) est que le radical **12** cyclise sur le carbone 3 pour donner l'intermédiaire **13.** Puisque l'on n'obtient pas d'azaindoline **9**, cela prouve bien qu'il n'y a pas de β-fragmentation directe du fluor de l'intermédiaire **13**, comme cela avait été le cas pour les pentachloropyridines. Ce radical est oxydé par le DLP pour donner le cation **14**, qui est en équilibre avec le cation **15**. Notre hypothèse est que ce cation évolue par la perte de fluorure d'hydrogène, conduisant à l'iminium **16** qui après hydrolyse donne l'azaindoline finale **11**.

Si ce mécanisme est juste, il prouve qu'il y a une forte assistance du groupe substitué en position 4. Il était donc intéressant de reproduire la même réaction sur des substrats portant d'autres groupes en position 4, à la fois pour tester la validité du mécanisme proposé, mais aussi pour évaluer les éventuelles restrictions de la réaction en terme de groupes fonctionnels.

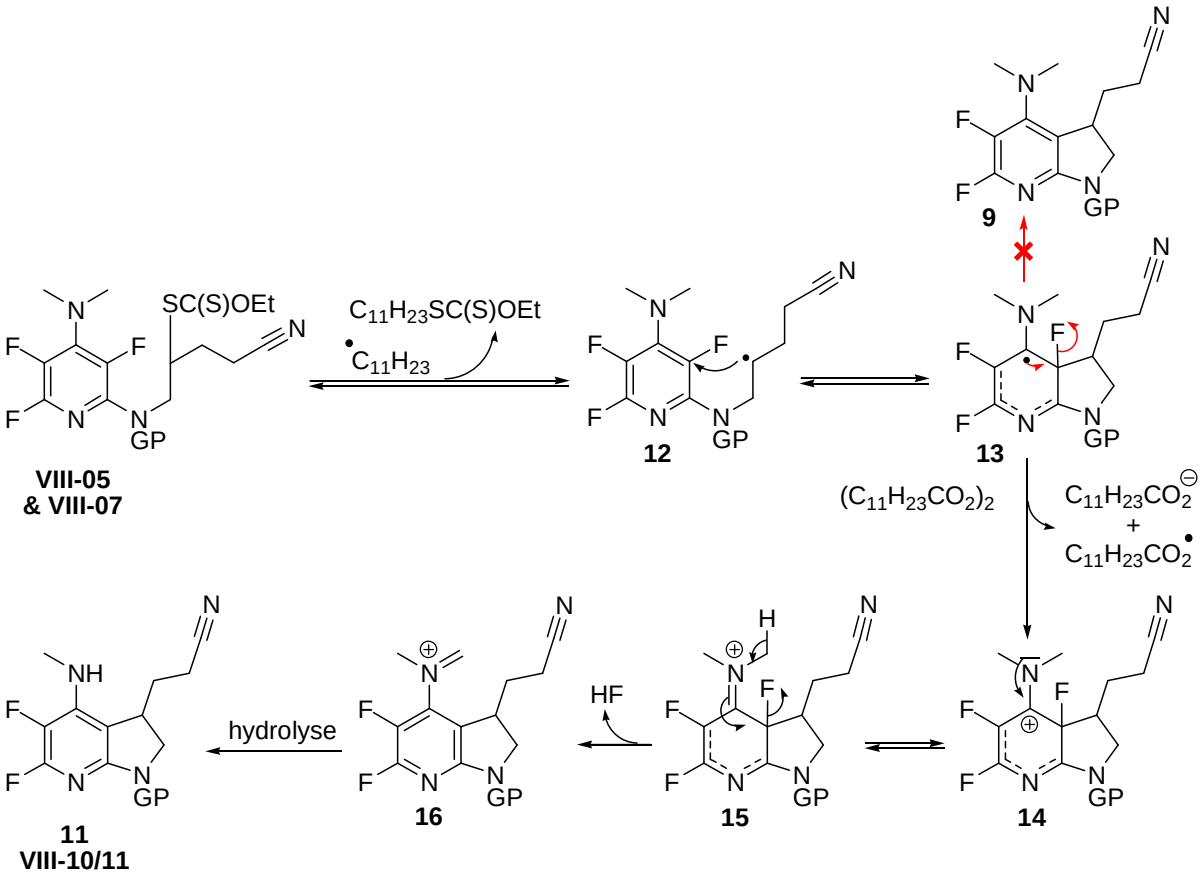



***Schéma VIII-7** : Proposition de mécanisme pour l'obtention des azaindolines déméthylées* **VIII-10** *et* **VIII-11**

### b. À partir de méthylamine en position 4

Nous avons donc reproduit la synthèse précédente, mais avec un méthyle de moins sur l'azote *(cf.* schéma VIII-8). Nous avons dans un premier temps préparé le précurseur **VIII-12** en substituant par de la méthylamine en position 4, avec un rendement quantitatif, puis par de l'allylamine en position 2, avec un rendement de 99%. Nous avons ensuite réalisé la protection, soit sous forme d'acétyle pour obtenir le composé **VIII-13** avec un rendement de 83%, soit sous forme de carbamate de *tert*-butyle pour obtenir le composé **VIII-14** avec un rendement de 96%.

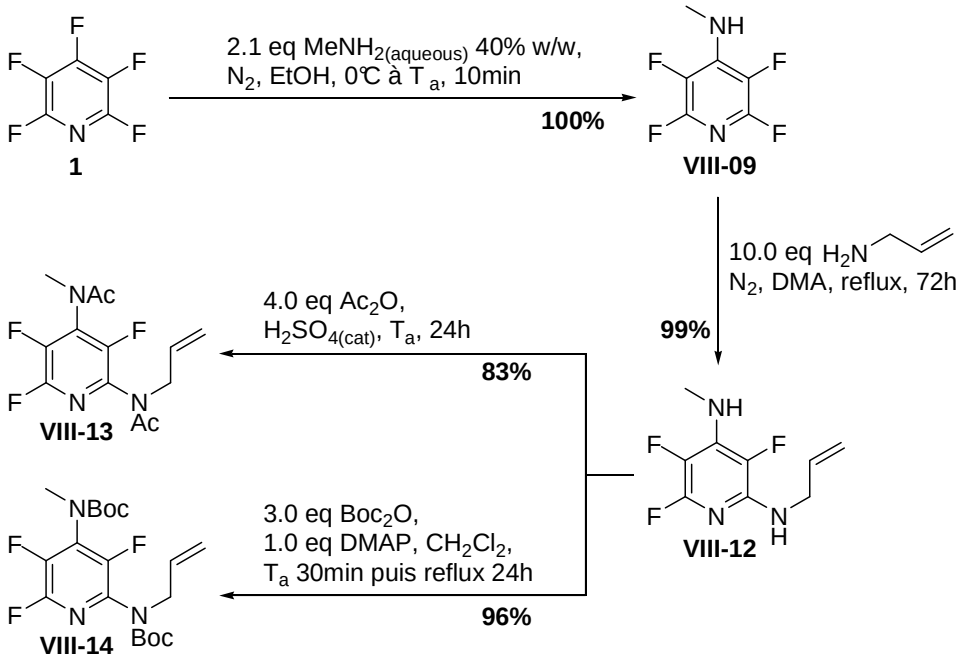



***Schéma VIII-8*** *: Préparation des précurseurs oléfines au départ de méthylamine*

L'étape suivante est l'addition du xanthate **Xa2** de chloroacétonitrile sur les oléfines **VIII-13** et **VIII-14**. Les produits d'addition correspondants **VIII-15** et **VIII-16** sont obtenus avec de bons rendements, respectivement de 98% et 83%.

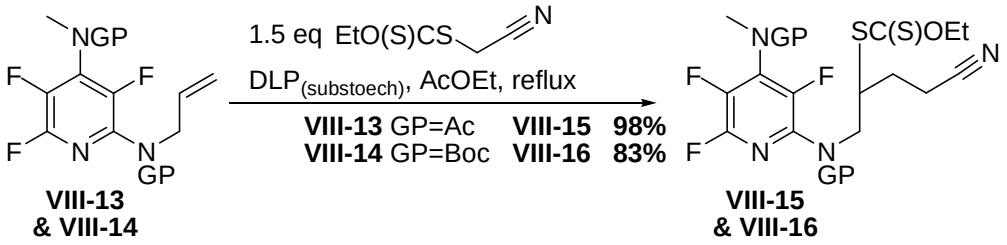



***Schéma VIII-9*** : *Résultats de l'addition radicalaire du xanthate* **Xa2**

L'étape finale est la cyclisation radicalaire *(cf.* schéma VIII-10). Que ce soit avec l'acétyle ou le Boc comme groupe protecteur, l'azaindoline déméthylée attendue n'est pas obtenue, ni aucun des autres produits éventuellement possibles (azaindoline non déméthylée ou pyridone) ! À la place, on obtient dans les deux cas uniquement du produit réduit et des sous-produits de dégradation qui n'ont pas pu être identifiés.

Ce résultat semble prouver que l'azote en position 4 doit être suffisament riche électroniquement pour que la réaction se fasse, ce qui conforterait *a priori* le passage par un iminium comme proposé dans le mécansime ci-avant *(cf.* schéma VIII-7).

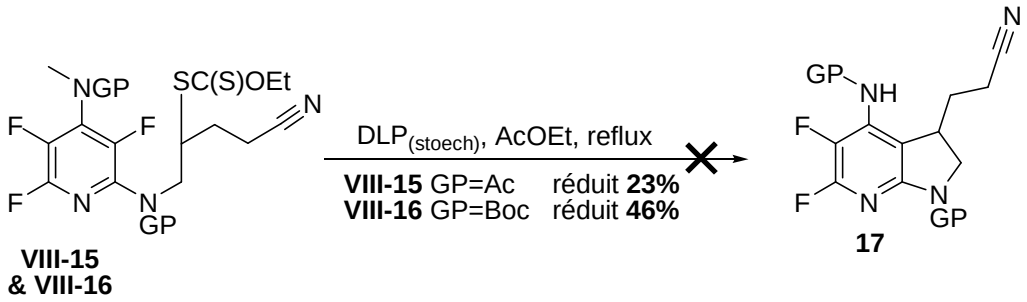



***Schéma VIII-10*** *: Résultats de la cyclisation radicalaire au départ des xanthates* **VIII-15** *et* **VIII-16**

### c. À partir d'hydrogène en position 4

Afin de confirmer définitivement la nécessité d'assistance du groupe en position 4, nous avons donc reproduit la synthèse avec cette fois un hydrogène dans cette position. Nous avons dans un premier temps préparé le précurseur **VIII-17** *(cf.* schéma VIII-11), en éliminant le fluor en position 4. Deux protocoles ont été testés. Le premier protocole par Shteingarts *et al.*[270,271] à base de zinc dans l'ammoniac a permis d'obtenir **VIII-17** avec un rendement maximum de 71% et a été préféré au second à base de zinc et de chlorure d'étain dans le DMF proposé par Miller *et al.*[272], qui s'est révélé très peu reproductible. Puis nous avons substitué le fluor en position 2 par de l'allylamine pour obtenir **VIII-18** avec un rendement de 66%. Le rendement de cette substitution est plus modéré que pour les cas précédents, essentiellement à cause de l'extrême volatilité du composé de départ **VIII-17**.

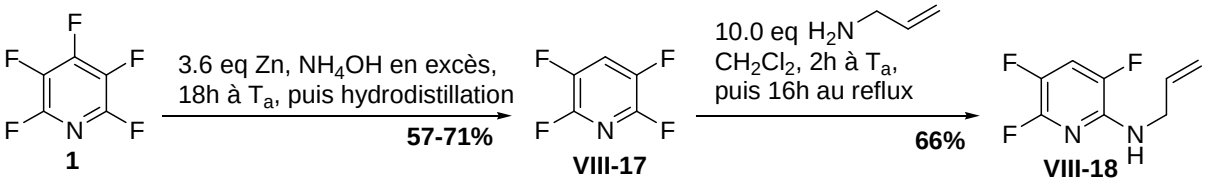



***Schéma VIII-11*** *: Préparation de l'oléfine* **VIII-18**

Nous avons ensuite réalisé la protection, soit sous forme d'acétyle, pour obtenir le composé **VIII-19** avec un rendement de 61%, soit sous forme de carbamate de *tert*-butyle, pour obtenir le composé **VIII-20** avec un rendement de 59%. Dans les deux cas, la volatilité du composé de départ **VIII-18** nous a contraint à abandonner les protocoles de protection utilisés avant et à utiliser à la place des procédures en deux étapes *via* une déprotonation à l'hydrure de sodium à basse température *(cf.* schéma VIII-12).

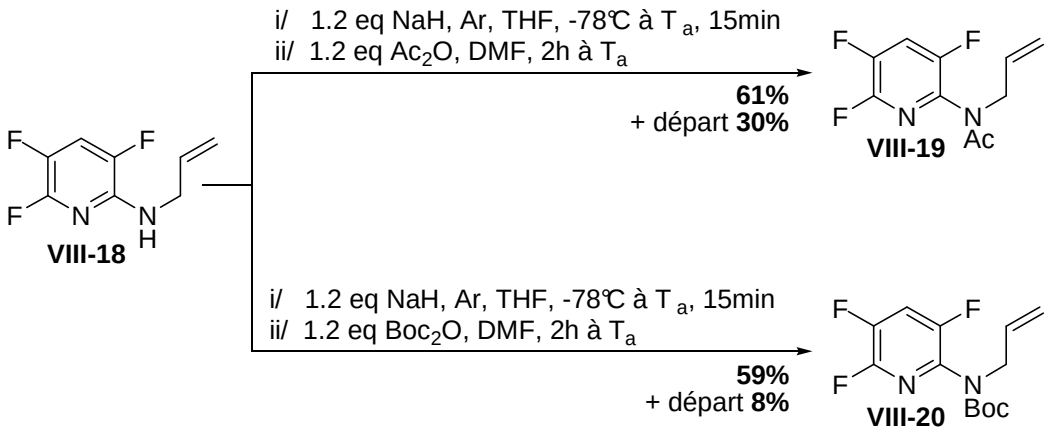



***Schéma VIII-12*** : *Préparation des oléfines protégées* **VIII-19** et **VIII-20**

L'étape suivante est l'addition du xanthate de chloroacétonitrile **Xa2** sur les oléfines **VIII-19** et **VIII-20**. Le produit d'addition dans le cas de l'acétyle, **VIII-21**, est obtenu avec un bon rendement de 91%. Cependant, dans le cas de groupe protecteur, le produit d'addition **VIII-22** Boc n'est obtenu qu'avec un rendement modéré de 51%, ce qui s'explique en partie *via* l'obtention du sous-produit de déprotection **VIII-23**.

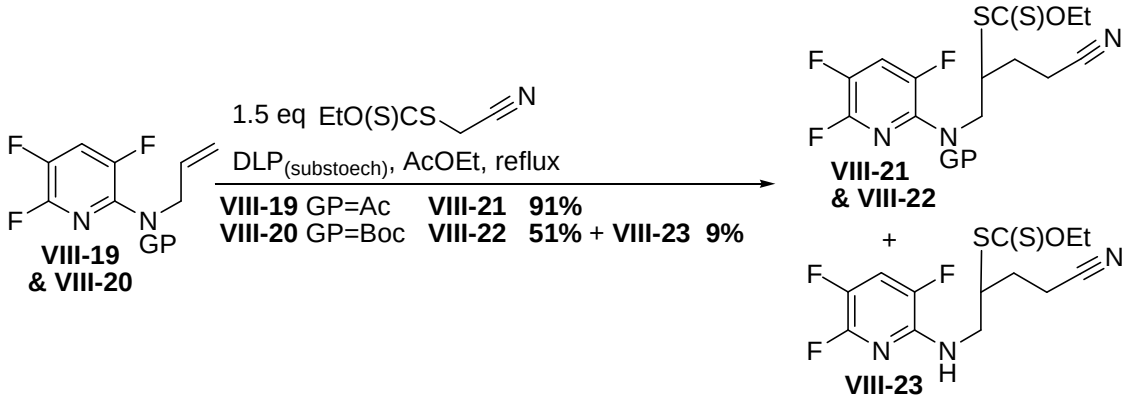



***Schéma VIII-13*** : *Résultats de l'addition radicalaire au départ des oléfines* **VIII-19** et **VIII-20**

L'étape finale est la cyclisation radicalaire *(cf.* schéma VIII-14). Comme attendu, que ce soit avec l'acétyle ou le Boc comme groupe protecteur, ni l'azaindoline ni la pyridone ne sont obtenues. À la place, on obtient dans les deux cas uniquement des sous-produits de dégradation non identifiés.

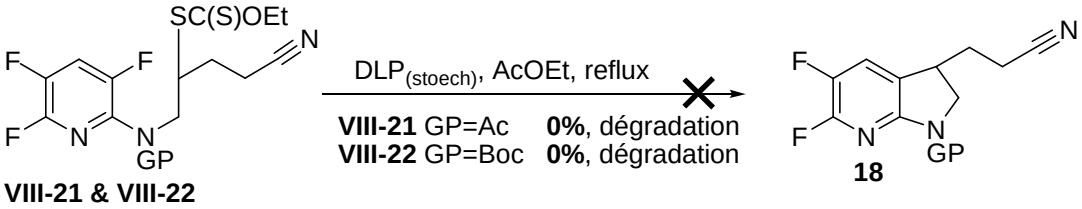



***Schéma VIII-14*** : *Résultats de la cyclisation radicalaire au départ des xanthates* **VIII-21** et **VIII-22**

### d. Conclusion

Au vu de ces deux séries d'expériences, il semble donc nécessaire qu'il y ait l'assistance d'un groupe en position 4 pour permettre à la cyclisation d'être menée à terme. En l'occurrence, parmi ceux testés, seul le groupe *N*,*N*-diméthylamino a permis une telle assistance.

Il joue probablement un rôle sous la forme d'un iminium, stabilisant ainsi le cation aromatique post-cyclisation et permettant l'élimination de fluorure d'hydrogène. Ce mécanisme n'est pas possible à partir des groupes *N*-méthyl-*N*-acétylamido ou *N*-méthyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylamino, car l'azote est trop désactivé par la liaison amide ou carbamate faite avec le groupe protecteur. De plus il n'y a pas de rupture homolytique de liaison carbone-fluor pour ré-aromatiser le cycle, sinon ce mécanisme aurait du avoir lieu au moins dans l'exemple avec un hydrogène en position 4.

## 2. Synthèse d'azaindolines en position 4

La possibilité vue ci-avant d'une cyclisation radicalaire aromatique sur un carbone portant un fluor nous a logiquement conduit à tenter de reproduire la même méthodologie au départ de la position 4. Cette approche pouvait se faire, soit en présence, soit en l'absence de l'assistance d'un groupe *N*,*N*-diméthylamino en position 2 *(cf.* schéma VIII-15).

Logiquement au vu des résultats précédents, la cyclisation sans cette assistance ne devrait pas aboutir, empêchant d'accéder au produit **20**, alors qu'avec assistance, le produit **19** pourrait être obtenu *(cf.* schéma VIII-15). Par manque de temps cependant, nous n'avons pu tester que l'approche sans assistance, i.e. vers les azaindolines de type **20**.

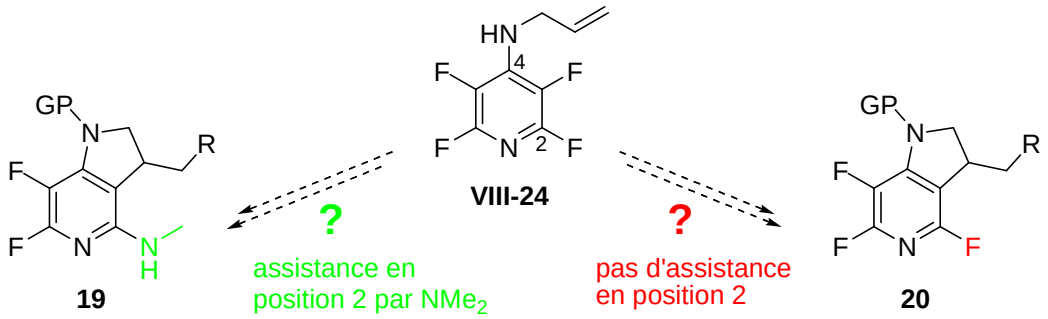



***Schéma VIII-15*** : *Applications potentielles au départ de la position 4 de la pentafluoropyridine*

### a. Préparation des précurseurs oléfines

Nous avons donc dans un premier temps préparé le précurseur **VIII-24** en substituant la pentafluoropyridine par de l'allylamine en position 4 avec un rendement de 97%. Nous avons ensuite réalisé la protection, soit sous forme d'acétyle pour obtenir le composé **VIII-25** avec un

rendement de 83%, soit sous forme de carbamate de *tert*-butyle pour obtenir le composé **VIII-26** avec un rendement de 75%.

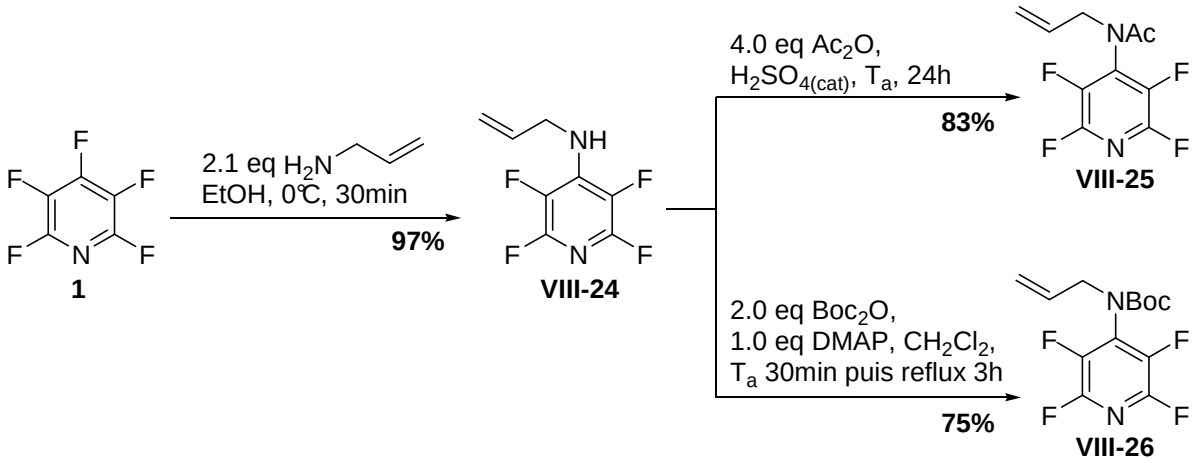



***Schéma VIII-16*** *: Préparation des précurseurs oléfines*

### b. Addition radicalaire au départ du dérivé Boc

L'étape suivante est l'addition radicalaire et celle-ci a dans un premier temps été réalisée uniquement au départ de l'oléfine **VIII-26** avec un Boc comme groupe protecteur *(cf.* schéma VIII-17 et tableau VIII-2). Les rendements en produits d'addition **VIII-27** et **VIII-29** dans des conditions radicalaires classiques *(cf.* entrées 1 et 2**)** sont relativement modérés, respectivement 42% et 61%. On note de plus la présence de produit d'addition déprotégé, ce qui signifie que le milieu réactionnel est trop acide pour le groupe Boc. L'ajout de collidine (entrée 3) en quantité non stœchiométrique (plus ou moins égale à la quantité de DLP ajoutée) permet de régler ce problème (en réagissant avec l'acide laurique généré par les ajouts de DLP) et d'obtenir le produit d'addition **VIII-31** avec un très bon rendement de 92%.

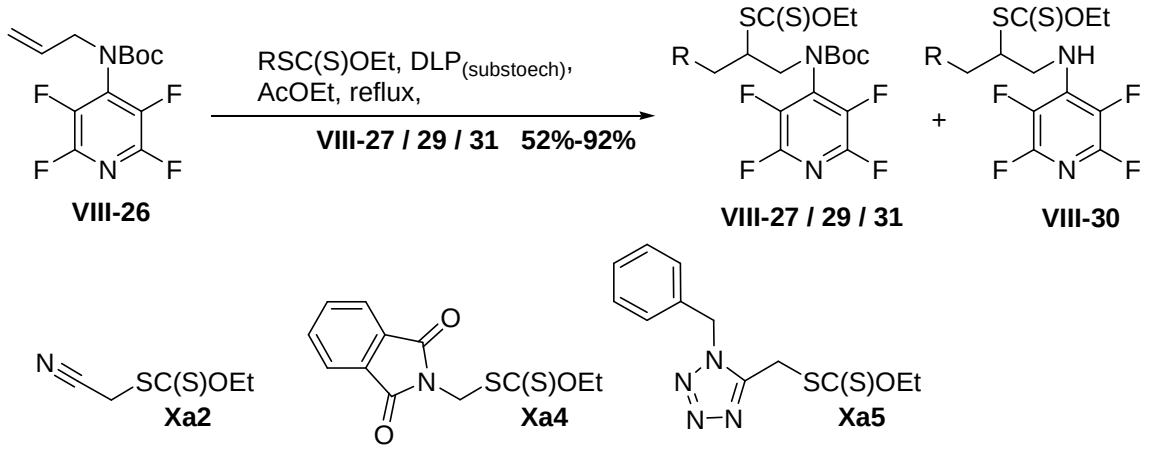



***Schéma VIII-17*** *: Additions radicalaires au départ de l'oléfine* **VIII-26**

| | Composé de départ | Xanthate | Conditions | Produit d'addition | | Produit déprotégé | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **VIII-26** | **Xa2** | 1.5 eq xanthate, 0.35 eq DLP, AcOEt, 0.8M, Ar, reflux | **VIII-27** | **42%** | **VIII-28** | **>0%** |
| 2 | **VIII-26** | **Xa4** | 1.2 eq xanthate, 0.6 eq DLP, AcOEt, 0.8M, Ar, reflux | **VIII-29** | **61%** | **VIII-30** | **19%** |
| 3 | **VIII-26** | **Xa5** | 1.2 eq xanthate, 0.6 eq DLP, 0.5 eq collidine, AcOEt, 0.8M, Ar, reflux | **VIII-31** | **92%** | **-** | **0%** |

***Tableau VIII-2*** *: Résultats de l'addition radicalaire au départ de l'oléfine* **VIII-26**

### c. Cyclisation radicalaire au départ du dérivé Boc

L'étape finale est la cyclisation radicalaire *(cf.* schéma VIII-18 et tableau VIII-3). Cette fois-ci, une quantité directement stœchiométrique de collidine est utilisée pour « tamponner » le milieu et ainsi éviter la déprotection du groupe Boc au fur et à mesure des ajouts de DLP (puisque celui-ci aura été ajouté en quantité stœchiométrique au final).

Les résultats sont très étonnants, puisque contre toute attente, on obtient bien des produits de cyclisation de type azaindoline, et ce sans assistance d'un quelconque groupe en position 2 ! Cependant les résultats sont aussi variables, allant de rendements nuls (**VIII-34** avec 0%) à modérés (**VIII-32** et **VIII-33**, avec respectivement 39% et 18%).

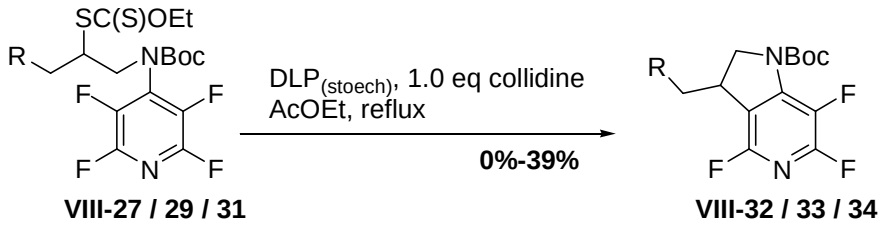



***Schéma VIII-18*** : *Cyclisations radicalaires au départ des xanthates* **VIII-27**, **VIII-29** *et* **VIII-31**

| | Composé de départ | Conditions | Produit de cyclisation | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | **VIII-27** | 1.0 eq DLP, 1.0 eq collidine, AcOEt, 0.1M, Ar, reflux | **VIII-32** | **39%** |
| 2 | **VIII-29** | 1.0 eq DLP, 1.0 eq collidine, AcOEt, 0.1M, Ar, reflux | **VIII-33** | **18%** |
| 3 | **VIII-31** | 1.0 eq DLP, 1.0 eq collidine, AcOEt, 0.1M, Ar, reflux | **VIII-34** | **0%** |

***Tableau VIII-3*** : *Résultats des cyclisations radicalaires*

L'obtention des produits de cyclisation **VIII-32** et **VIII-33** fut une réelle surprise, car elle semblait remettre en cause les résultats précédemment obtenus sur les 7-azaindolines, en particulier l'impossibilité d'une β-fragmentation d'une liaison carbone-fluor. Le mécanisme proposé pour expliquer ce résultat est présenté ci-dessous *(cf.* schéma VIII-19). Après l'étape de cyclisation radicalaire menant à l'intermédiaire **22**, trois chemins sont possibles :

- Soit la solvolyse d'un anion fluor (voie A) pour conduire au radical cation **23a** (en équilibre avec **23b**), qui subit par la suite une attaque d'un nucléophile présent dans le milieu, comme de l'eau ou l'acide laurique (R'COOH), conduisant au radical **24**. La rupture homolytique de la liaison carbone-oxygène fournit alors l'azaindoline finale.
- Soit l'abstraction d'un hydrogène au solvant (voie B), pour conduire à l'intermédiaire **25** qui, par éliminiation ionique de fluorure d'hydrogène, conduit alors à l'azaindoline finale.
- Soit la perte d'un radical fluor (voie C) *via* la rupture homolytique de la liaison carbone-fluor, conduisant directement à l'azaindoline finale.

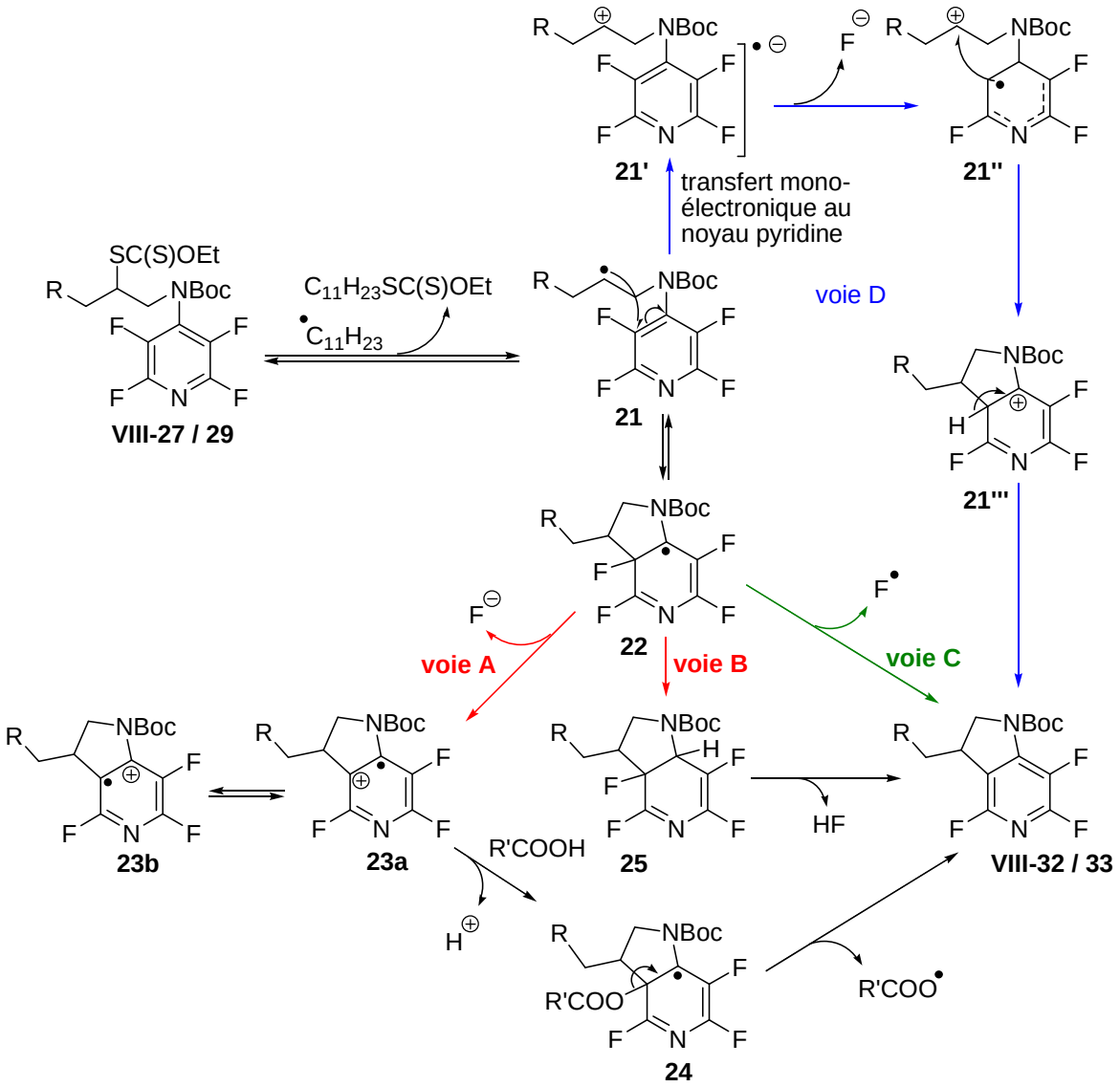



***Schéma VIII-19**: Proposition de mécanisme pour l'obtention des azaindolines* **VIII-32** *et* **VIII-33**

Dans l'état actuel, aucun des trois chemins ne peut être absolument préféré face aux deux autres. Cependant la voie A par solvolyse reste peu probable, au vu du faible pouvoir nucléofuge de l'anion fluorure et de la faible constante diélectrique du solvant, qui ne favorisent pas un

mécanisme hétérolytique. La voie B n'est pas très favorable non plus, car le radical **22** est particulièrement stabilisé (radical tertiaire, allylique et en plus stabilisé par la paire libre de l'azote pyridinique) et donc peu enclin à abstraire un hydrogène du solvant (réaction très endothermique). Quand à la voie C, les β-scissions de chlorures, de bromures et d'iodures sont connues et particulièrement bien documentées[273-280]. Cependant la liaison carbone-fluor est particulièrement solide et, hormis un exemple publié par Brooke[281,a], la rupture d'une liaison carbone-fluor dans des conditions si douces (reflux de l'acetate d'éthyle à 80°C) n'a, à notre connaissance, jamais été rapportée. Cependant la ré-aromatisation couplée à un facteur entropique bénéfique pourrait être suffisante pour provoquer une telle rupture. D'ailleurs des exemples de ruptures de liaisons covalentes fortes telle que carbone-carbone et carbone-oxygène dans des conditions équivalentes ont déjà été rapportées[282].

À noter que cette réaction s'est révélée relativement capricieuse au niveau des rendements observés. En particulier l'ajout de collidine pour piéger l'acide fluorhydrique et/ou l'acide laurique généré(s) et ainsi empêcher la déprotection du groupe Boc n'a donné des résultats vraiment convenables que dans le cas de l'addition intermoléculaire et pas dans le cas de la cyclisation.

*NB* : Un mécanisme alternatif, suggéré par le Professeur El Kaim lors de la défense, est possible (cf. schéma VIII-19, voie D). Au lieu de procéder directement via une réaction de cyclisation, l'intérmédiaire 21 peut conduire par un transfert monoélectronique du radical vers le noyau pyridine à l'intermédiaire radical zwitterion 21'. Ce type de transfert, déjà mis en évidence, pourrait permettre par la suite une rupture hétérolytique de la liaison carbon-fluor pour générer un fluorure, conduisant au radical cation 21", suivie d'une cyclisation du radical sur la cation aliphatique pour conduire au bicycle 21'" et enfin, après réaromatisation, au produit attendu. Ce mécanisme a l'avantage essentiel de conduire au produit attendu sans rupture homolytique de la liaison carbone-fluor.

### d. Ouverture : extension des résultats par le docteur Petit

Afin de résoudre cette limitation, le docteur Petit a repris ces résultats, mais en utilisant un substrat plus robuste dans les conditions réactionnelles utilisées, en remplaçant le groupe Boc par un groupe acétyle. De plus, grâce à la robustesse du groupe acétyle, il a été possible de remplacer dans l'étape de cyclisation l'acétate d'éthyle par un autre solvant, le dichlorobenzène, permettant de travailler à une température plus haute (180°C contre 80°C), afin de favoriser la cyclisation et

[a] *cf.* paragraphe 3.5 page 37-40. Cependant l'exemple reporté n'est pas clair sur le mécanisme impliqué de β-scission d'une liaison carbone-fluor.

surtout l'étape de fragmentation[262]. Comme vu précédemment, à cette température, le DLP est remplacé par le DTBP, afin de profiter d'une meilleure durée de vie de l'initiateur radicalaire. De plus, puisqu'il n'y a pas d'étape d'oxydation s'appuyant sur l'initiateur, la limitation du pouvoir oxydant du DTBP n'est pas gênante.

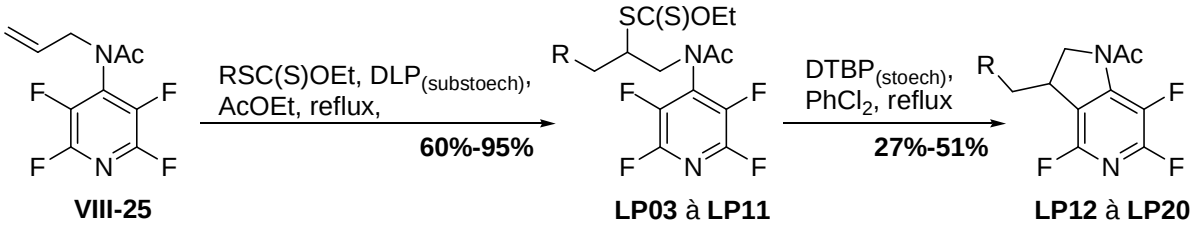
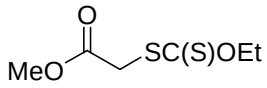
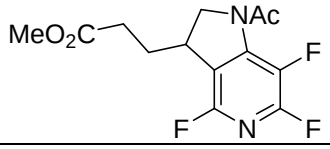
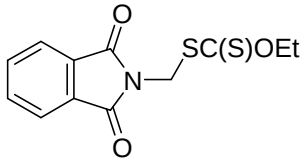
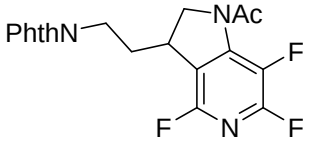
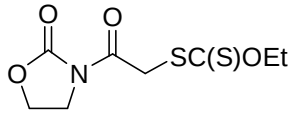
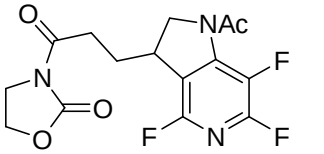
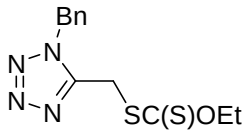
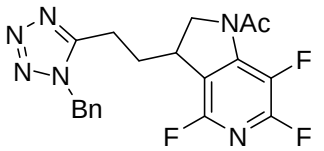
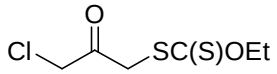
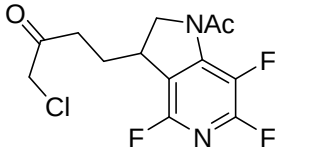
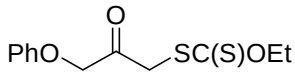
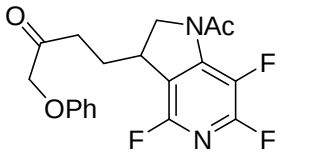



***Schéma VIII-20** : Addition et cyclisation radicalaire à partir de l'oléfine* **VIII-25** *protégée par un acétyle*

Les résultats sont présentés ci-dessous *(cf.* tableau VIII-4). Les rendements de l'addition sont nettement meilleurs, et varient de 60% à 95%. L'étape de cyclisation donne des résultats très satisfaisants, les milieux réactionnels sont plus propres et plus faciles à purifier, et les rendements sont plus constants, entre 27% et 51%, la plupart étant au dessus de 40%.

| | Xanthate | Produit d'addition | | Produit de cyclisation : Azaindoline | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 |  | **LP03** | **80%** | **LP12** | **45%** |  |
| 2 |  | **LP04** | **78%** | **LP13** | **45%** |  |
| 3 |  | **LP05** | **95%** | **LP14** | **40%** |  |
| 4 |  | **LP06** | **60%** | **LP15** | **27%** |  |
| 5 |  | **LP07** | **60%** | **LP16** | **43%** |  |
| 6 |  | **LP08** | **80%** | **LP17** | **50%** |  |

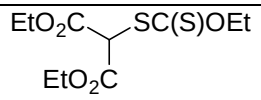
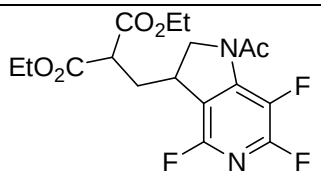
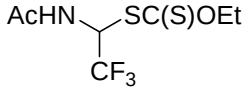
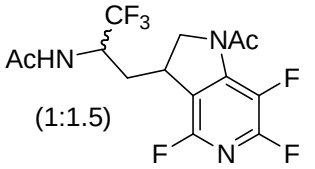
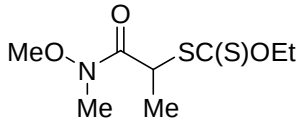
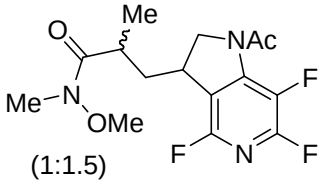
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 |  | **LP09** | **62%** | **LP18** | **32%** |  |
| 8 |  | **LP10** | **74%** | **LP19** | **41%** |  |
| 9 |  | **LP11** | **74%** | **LP20** | **51%** |  |

***Tableau VIII-4*** : *Résultats de l'addition et cyclisation radicalaire à partir de l'oléfine* **VIII-25**

# Partie IV Conclusion & Ouverture

Au cours de nos travaux sur les hétérocycles mono-azotés, nous avons essayé d'étendre notre méthodologie dans un premier temps au départ de la pentachloropyridine **26** *(cf.* schéma VIII-21) et dans un deuxième temps au départ de la pentafluoropyridine **1** *(cf.* schéma VIII-22).

## Concernant les pentachloropyridines

Nous avons réussi à étendre la méthodologie de cyclisation radicalaire aromatique et à synthétiser les familles de produits indiqués dans le schéma ci-dessous, plus précisément les 7-azaindolines **27**, les pyridones **28**, les 5-azaindolines **29** et les 5-azaindoles **30**. Surtout, nous avons pu vérifier qu'il était bien possible de réaliser une cyclisation radicalaire sur l'azote de la pentachloropyridine, pour conduire aux pyridones **28**, même si cela s'est avéré beaucoup plus difficile qu'à partir de la 2,6-dichloropyridine, et ce principalement à cause des interactions stériques et électroniques défavorables entre l'atome de chlore sur le carbone 3 et le groupe protecteur Boc utilisé.

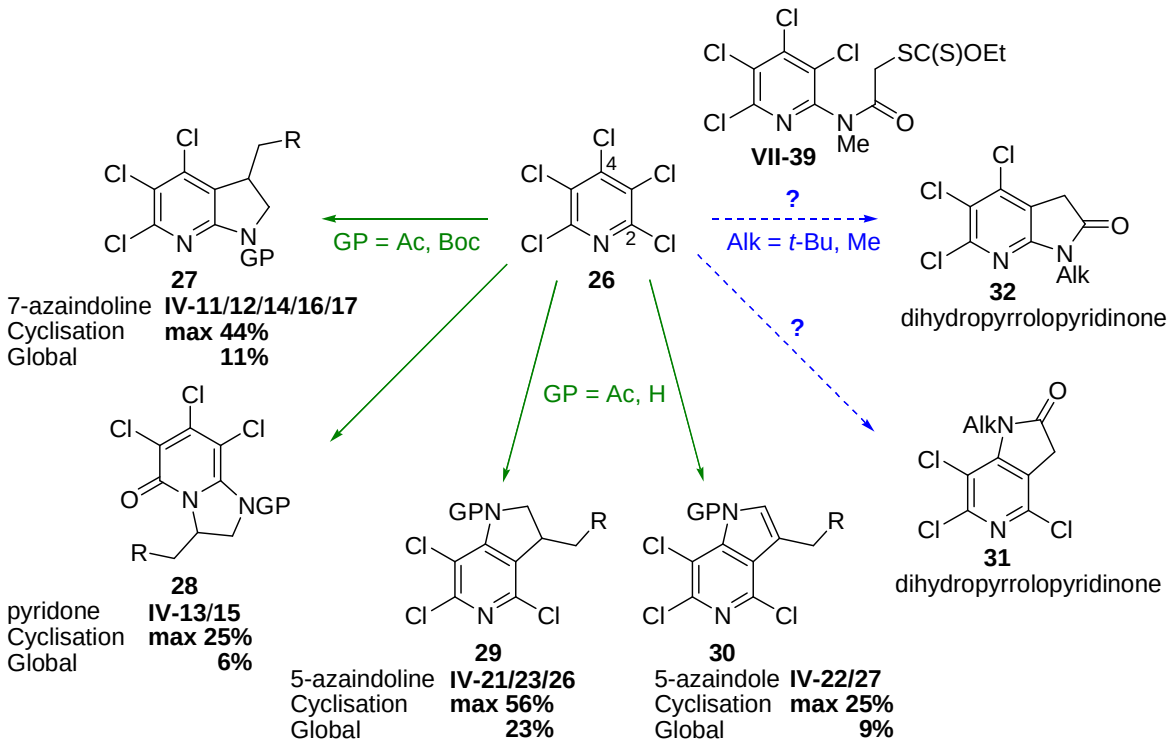



***Schéma VIII-21** : Résumé des résultats au départ de la pentachloropyridine* **26**

Dans l'ensemble, les rendements globaux sont plutôt modérés, principalement à cause du rendement limitant de l'étape de cyclisation, ce dernier variant entre 25% et 56% en fonction des structures. Cependant certaines structures ont pu être obtenues avec des rendements globaux non optimisés satisfaisants, laissant espérer une bonne latitude d'amélioration. C'est le cas par exemple

des 5-azaindolines **29**, avec un rendement total maximum de 23%, et dans une moindre mesure des 7-azaindolines **27**, avec un rendement total maximum de 11%. Plus généralement, tout composé dont la cyclisation finale peut être réalisée à l'aide de DTBP comme initiateur radicalaire semble être obtenu avec de meilleurs rendements. Quant aux produits de type pyridone **28**, les rendements globaux sont certes faibles, mais la méthodologie utilisée est actuellement la seule connue permettant d'accéder à ce type de composés. De plus nous n'avons réalisé qu'une courte phase d'optimisation et de nombreuses options restent à tester au niveau du solvant, de l'initiateur radicalaire (seul ou en mélange avec un autre oxydant), etc.

Enfin nous avons travaillé à l'approche des dihydropyrrolopyridinones **31** et **32**, sans avoir eu le temps de conclure sur la validité de la méthode, puisque nous nous sommes arrêtés au précurseur **VII-39**. Ces travaux restent donc à poursuivre, même si la possibilité de parvenir à réaliser la cyclisation est *a priori* assez faible, à cause à la fois de l'encombrement provoqué par le chlore sur le carbone en position 3 et parce qu'un radical acétyle est nettement moins réactif qu'un radical alkyle secondaire.

### Concernant les pentafluoropyridines

Nous avons ensuite étendu les résultats des dérivés de la pentachloropyridine **26** aux dérivés de la pentafluoropyridine **1** *(cf.* schéma VIII-22).

- Contre toute attente, à partir d'un groupe *N*,*N*-diméthylamino en position 4, et ce quel que soit le groupe protecteur utilisé, nous avons pu obtenir les composés de type 7-azaindoline **33**, mais pas les pyridones **34**. Cette réaction est tout à fait originale et il a été proposé que le mécanisme s'appuie sur une assistance du groupe *N*,*N*-diméthylamino avec la perte d'un méthyle.

- Nous avons aussi prouvé que, à partir d'autres groupes en position 4 (*N*-méthyl-*N*-acétylamido, *N*-méthyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylamino, ou hydrogène), les 7-azaindolines **38** et pas les pyridones **37** correspondantes n'étaient pas accessibles. Ceci prouve le rôle critique du groupe *N*,*N*-diméthylamino pour l'obtention de ces produits. Il pourrait être intéressant de tester d'autres groupes, afin d'affiner les possibilités et les limites de la méthode (substitution par une pyrrolidine, par un phénol, etc).

- Nous avons enfin pu obtenir, à notre surprise, la famille des 5-azaindolines **35**. Après optimisation des réactions par le docteur Petit, ces composés ont été obtenus avec des rendements corrects en cyclisation, jusqu'à 51%, et avec de bons rendements globaux,

jusqu'à 31%. Outre l'application potentielle de ces composés en chimie médicinale, leur intérêt vient aussi du mécanisme permettant de les obtenir. En effet, il n'y a pas cette fois de groupe *N*,*N*-diméthylamino pouvant porter assistance en position 2. Le mécanisme proposé privilégie donc fortement une rupture homolytique d'une liaison carbone-fluor, fait expérimental nouveau à notre connaissance.

Il pourrait être intéressant de reproduire cette synthèse avec une substitution en position 2 d'un groupe *N*,*N*-diméthylamino pour voir si il y a à nouveau assistance avec perte d'un méthyle lors de la cyclisation radicalaire.

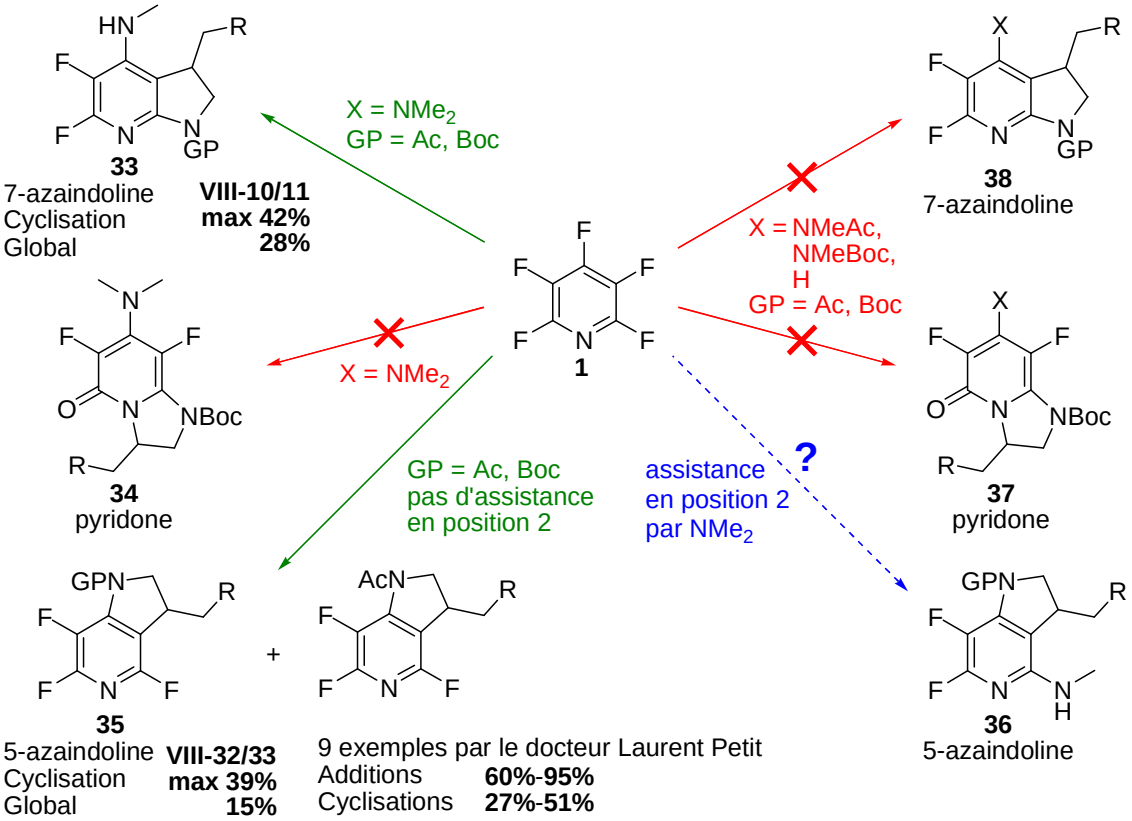



***Schéma VIII-22*** : *Résumé des résultats au départ de la pentafluoropyridine* **1**

## Ouverture aux isoquinoléines

Il reste potentiellement un certain nombre d'autres noyaux hétéroaromatiques mono-azotés qu'il serait intéressant de tester, dont les isoquinoléines. Des travaux prospectifs ont été réalisés, en utilisant une méthodologie radicalaire d'accès à des homophtalimides mise au point au laboratoire[262]. Nous avons ainsi pu préparer l'homopthalimide fluoré **VIII-38**, puis le transformer en dichloroisoquinoléine **VIII-39** selon la méthode décrite par Robison[283], et enfin obtenir les oléfines protégées **VIII-41** et **VIII-42** *(cf.* schéma VIII-23)[a]. Nous n'avons eu le temps de réaliser

[a] Pour une revue complète sur les voies de synthèse et la réactivité des 1,3-dichloroisoquinoléines, voir les références[284-287,283,288,289]

sur ces substrats qu'un seul essai d'addition radicalaire, qui a permis d'obtenir le xanthate **40**, mais qui n'a pu être isolé propre à cause d'une séparation difficile d'avec le xanthate réactif utilisé *(cf.* schéma VIII-24).

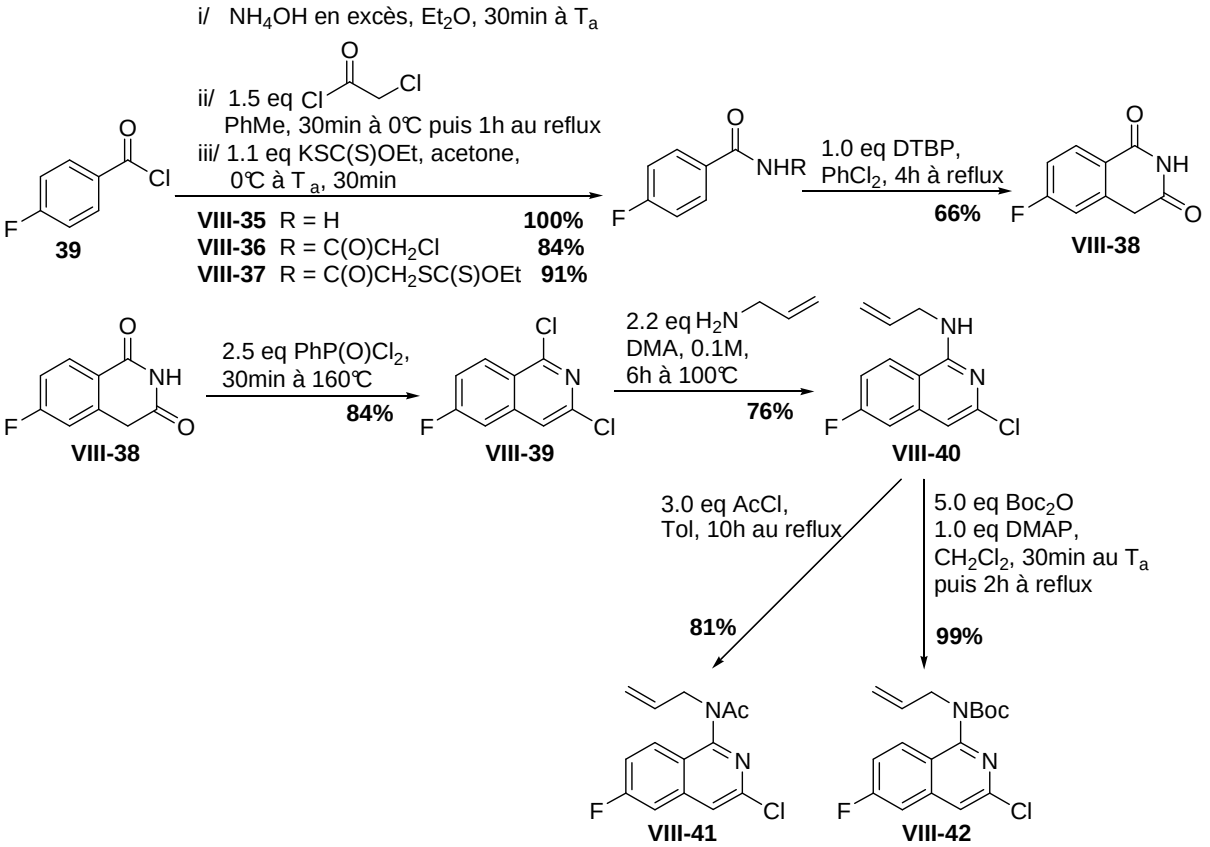



***Schéma VIII-23*** : *Préparation des précurseurs oléfines*

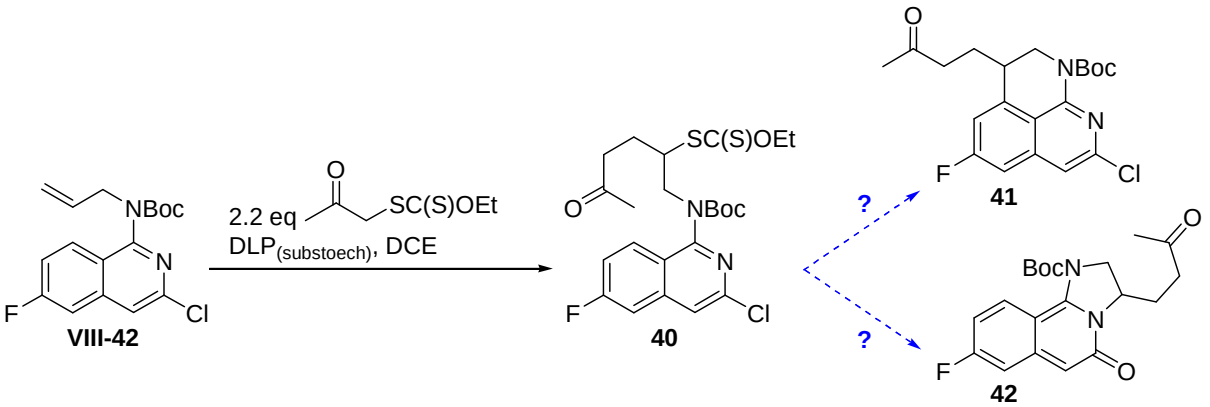



***Schéma VIII-24*** *: Premier essai d'addition radicalaire intermoléculaire*

La question qui subside est donc le devenir du xanthate **40** lors d'une cyclisation radicalaire *(cf.* schéma VIII-24) :

- Le groupe protecteur Boc a-t-il encore un effet directeur : Y a-t-il cyclisation sur l'azote aromatique pour donner le produit **41** ou bien cyclisation sur le carbone aromatique pour donner le produit **42** ?
- Le deuxième cycle aromatique de l'isoquinoléine joue-t-il un rôle perturbateur, comme le chlore sur le carbone en position 3 dans le cas des dérivés de la pentachloropyridine, conduisant à un mélange des produits **41** et **42**.
- Que se passe-t-il dans le cas d'un groupe protecteur acétyle (à partir du précurseur oléfine **VIII-41**) ?

# Partie V

# Nouvelles cyclisations radicalaires de xanthates sur des noyaux hétéro-aromatiques bis-azotés

# Introduction

Les travaux du docteur El Qacemi appelaient à une extension évidente à des noyaux pyridines fonctionnalisés, comme par exemple les pentachloropyridines et les pentafluoropyridines, que nous avons vues au chapitre précédent. D'autres noyaux pyridines auraient aussi pu être envisagés, ainsi que la formation de cycles d'autres tailles. Cependant nous avons concentré nos efforts sur l'extension à des hétérocycles contenant plus d'un azote, et plus spécifiquement sur deux des noyaux à deux azotes *(cf.* schéma IX-1), que sont les pyridazines (chapitre IX) et les pyrimidines (chapitre X).

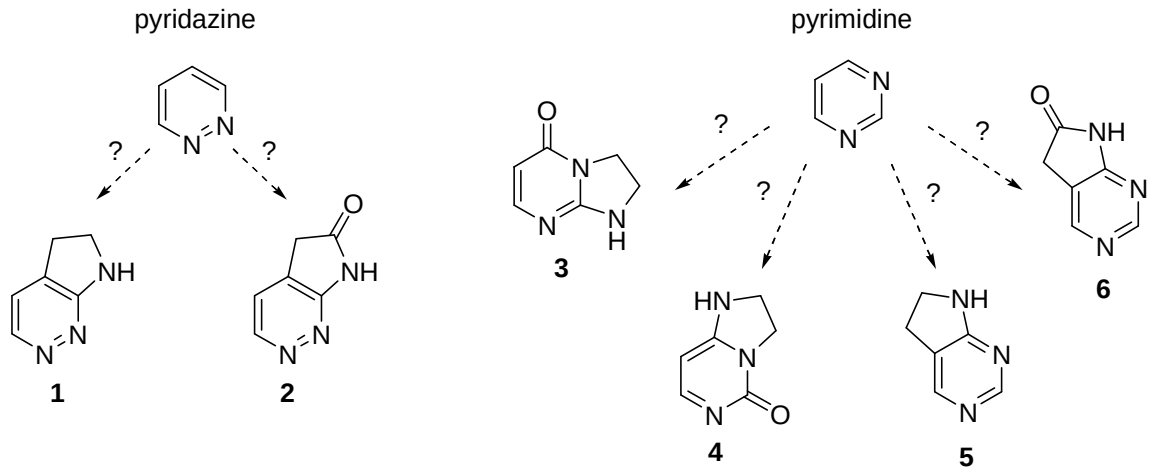



***Schéma IX-1*** *: Potentielles applications au départ des noyaux pyridazine et pyrimidine*

Outre l'intérêt évident en terme de variété de molécules, c'était aussi et surtout la possibilité de tester la réaction de cyclisation radicalaire sur azote en maximisant les probabilités de réussite. En effet le cas des pyrimidines présentait un intérêt particulier dans la mesure où, au départ d'une chaîne placée *entre* les deux azotes aromatiques et fonctionnalisée par un xanthate, le radical crée n'aurait le choix de cycliser que sur l'un ou l'autre des deux azotes en position α, conduisant à la dihydroimidazopyrimidinone **3** *(cf.* schéma IX-1).

# Chapitre IX Au départ de la 3,6-dichloropyridazine

Nos travaux ont été menés au départ de la 3,6-dichloropyridazine **1** *(cf.* schéma IX-2), qui permet d'avoir comme précédemment un accès facile aux précurseurs voulus *via* substitution aromatique nucléophile par diverses amines.

Deux voies d'études sont possibles : à partir d'allylamine pour conduire à la synthèse de noyaux de type dihydropyrrolopyridazine **2**, ou bien à partir de *tert*-butylamine pour conduire à la synthèse de noyaux de type dihydropyrrolopyridazinone **3**. Dans la pratique, nous nous sommes exclusivement concentrés sur ce deuxième type de noyaux.

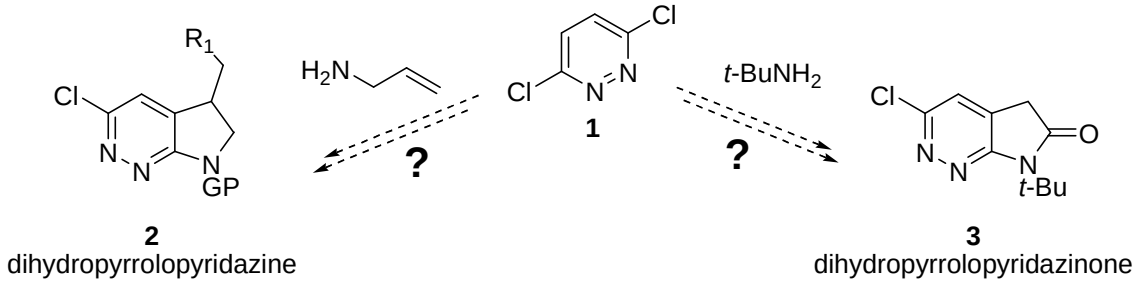



***Schéma IX-2** : Potentielles applications à partir de la 3,6-dichloropyridazine* **1**

## 1. Synthèse de dihydropyrrolopyridazines

### a. Préparation du précurseur xanthate

La préparation du précurseur xanthate *(cf.* schéma IX-3) a débuté avec la substitution en tube scéllé de la 3,6-dichloropyridazine **1** par la *tert*-butylamine pour donner l'amine **IX-01** avec un rendement maximum très faible de 24%, principalement à cause d'une nette dégradation du milieu réactionnel. Des conditions plus douces comme un chauffage avec ou sans reflux, dans le *N*,*N*-diméthylacétamide *(cf.* les travaux sur les dérivés de la pentachloropyridine **IV-28** et **IV-29**) pourraient être une meilleure alternative, bien que nous ne les ayons pas testées. L'étape suivante d'acétylation par du chlorure de chloroacétyle dans le toluène au reflux permet d'obtenir **IX-02** avec un rendement de 90%. Le chlore est ensuite déplacé par du sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium pour donner avec un rendement de 99% le précurseur attendu **IX-03**.

Un point qu'il convient de noter est le manque de reproductibilité des rendements de cette synthèse, c'est pourquoi nous avons donné des fourchettes de rendement, et non uniquement le rendement maximum obtenu.

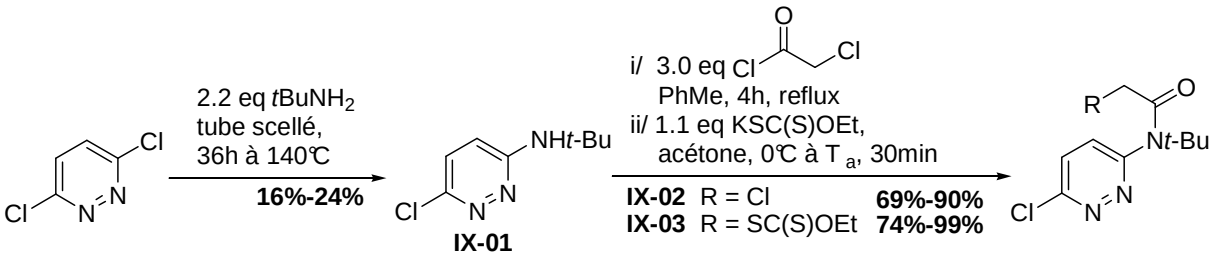



***Schéma IX-3*** *: Synthèse du précurseur xanthate* **IX-03**

## b. Essais de réactions radicalaires de cyclisation et d'addition

L'étape finale de cyclisation radicalaire a été réalisée dans le chlorobenzène au reflux avec comme initiateur le DLP *(cf.* schéma IX-4). Cependant, à notre grande déception, aucune trace du produit **IX-04** n'a pu être détectée. Parmi les nombreux sous-produits présents dans le milieu réactionnel, seul le composé de réduction du xanthate a pu être identifié. De la même façon l'addition intermoléculaire sur l'acétate d'allyle n'a pas permis d'obtenir le produit attendu **IX-05**, ni aucun autre produit identifiable.

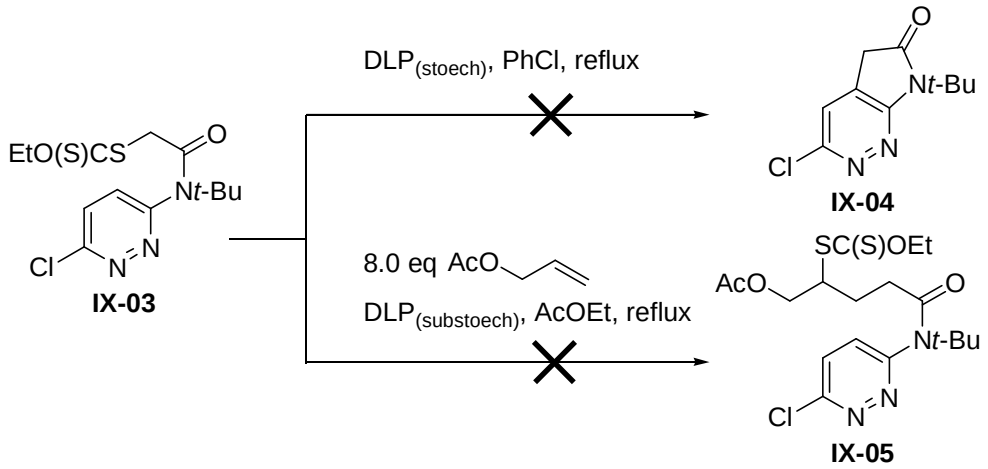



***Schéma IX-4*** *: Essais de cyclisation et d'addition radicalaire au départ du xanthate* **IX-03**

Une explication possible à ce manque de résultats *(cf.* schéma IV-5) vient des possibilités d'évolution du radical **4** (en équilibre avec son rotamère **5**), qui peut au choix :

- Cycliser de façon *ipso* sur le carbone 4 pour conduire à l'intermédiaire **6**, qui après oxydation et ré-aromatisation, conduit au produit attendu **IX-04**. Cette voie réactionnelle est cinétiquement limitée par l'étape d'oxydation du radical **6** par le DLP.
- Ou bien cycliser de façon *ipso* sur l'azote en position 2 pour conduire à l'intermédiaire **8**, en équilibre avec les formes **9** et **10**. Cependant aucun de ces trois intermédiaires ne peut conduire, *via* un enchaînement oxydation/ré-aromatisation, à un produit stable. Il s'agit d'un radical persistant, dont le seul devenir possible est la dimérisation ou bien la dégradation.

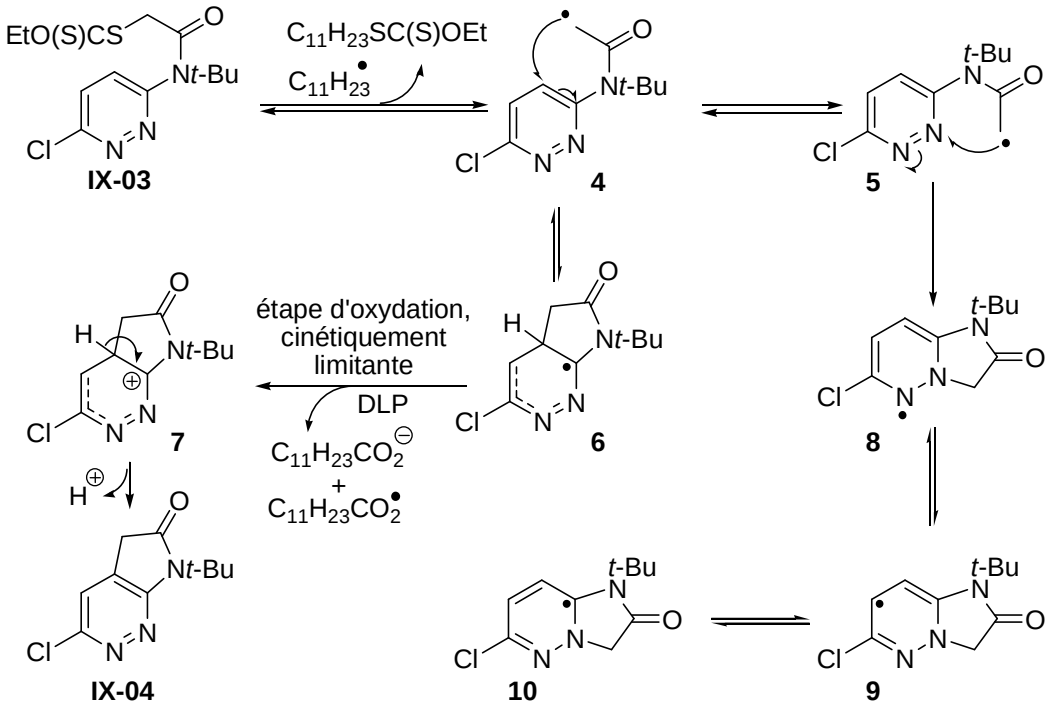



***Schéma IX-5*** *: Mécanisme réactionnel proposé pour l'évolution du radical issu du xanthate* **IX-03**

Le problème est que l'étape de cyclisation sur l'azote menant de **5** à **8** n'est probablement pas réversible. En effet la liaison carbone-azote dans **8** est relativement haute en énergie, beaucoup plus que la liaison aromatique azote-azote de la pyridazine cassée lors de la cyclisation, et dans ces conditions le retour vers **5** n'est pas possible. De plus, si ce retour était bien possible, alors l'ensemble de l'équilibre serait drainé petit à petit avec l'avancement de la réaction d'oxydation conduisant de **6** à **7** pour finalement mener au produit **IX-04**.

La liaison azote-azote agit donc comme un piège à radical, pour preuve, la réaction d'addition intermoléculaire sur l'acétate d'allyle conduit rapidement à un milieu réactionnel dégradé comme pour l'essai de cyclisation. Le radical n'a pas le temps d'effectuer l'addition intermoléculaire qu'il est piégé par la liaison azote-azote du cycle.

Au vu de ces résultats nous avons décidé de ne pas poursuivre nos travaux au départ de la 3,6-dichloropyridazine, en particulier concernant la synthèse de dihydropyrrolopyridazines via la substitution d'allylamine en position 3.

# Chapitre X Au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine

*Ces travaux sur les trichloropyrimidines ont été repris par la suite par le docteur Petit lors de sa thèse. Tous les résultats issus de son travail et présentés dans ce chapitre seront clairement indiqués comme tels.*

Les travaux ont été menés au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine **1** (cf schéma X-1). Ce précurseur permet de reproduire le motif de la 2,6-dichloropyridine précédemment rencontré, de façon symétrique qui plus est, et donc d'évaluer la possibilité de cyclisation radicalaire sur un azote aromatique.

Deux voies d'études sont possibles :

- Soit à partir d'allylamine substituée en position 2 ou 4 pour conduire aux noyaux dihydroimidazopyrimidinone **2** et **4,** et dihydropyrrolopyrimidine **3**.
- Soit à partir de *tert*-butylamine ou de méthylamine substitutée en position 2 ou 4 pour conduire aux de noyaux dihydropyrrolopyrimidinone **6** et imidazopyrimidinedione **5** et **7**

Il est important de remarquer que pour les molécules issues d'une réaction de cyclisation sur azote (composés **2**, **4**, **5** et **7**), il est possible d'obtenir *a priori* les deux isomères **a** et **b**, comme nous le verrons ci-après.

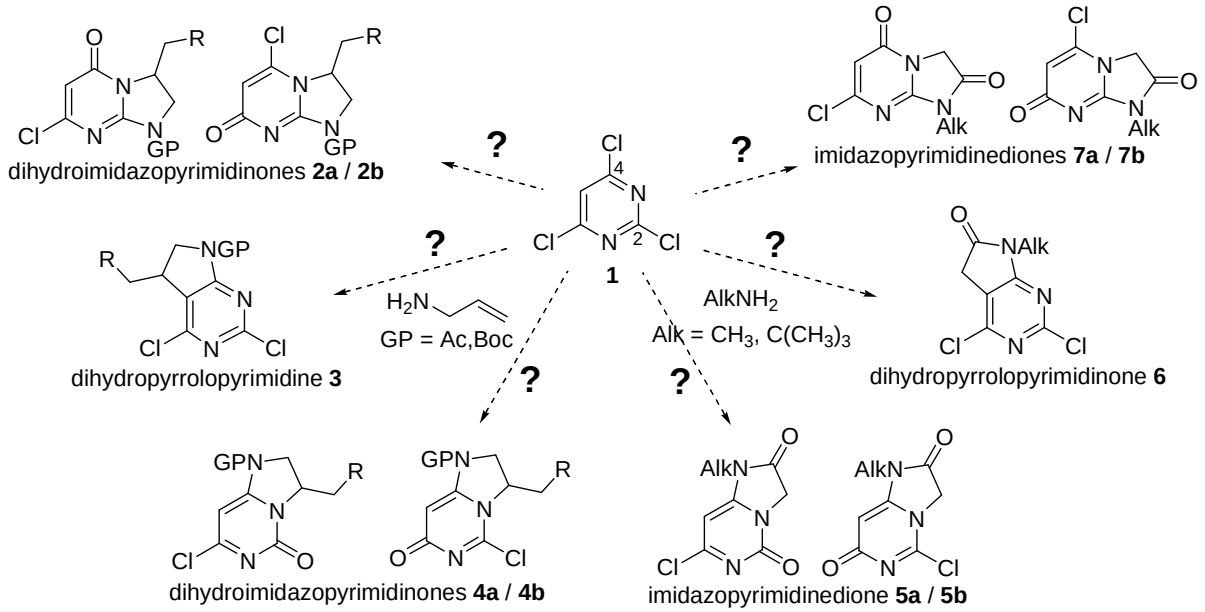



***Schéma X-1** : Applications potentielles au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine* **1**

Nous présenterons d'abord les résultats issus de l'utilisation d'allylamine en position 2 ou 4 (paragraphe 1), puis ceux issus de l'utilisation de *tert*-butylamine et de méthylamine en position 2 ou 4 (paragraphe 2).

# 1. Synthèse de dihydroimidazopyrimidinones & dihydropyrrolopyrimidines

## a. Préparation des précurseurs oléfines

La préparation des précurseurs oléfines *(cf.* schéma X-2) commence avec la subsitution de la trichloropyrimidine par l'allylamine dans l'éthanol selon le protocole décrit par Botta *et al.*[290]. Deux régioisomères sont obtenus, le produit minoritaire **X-01** en position 2, avec un rendement de 28%, et le produit majoritaire **X-02** en position 4, avec un rendement de 56%, pour un rendement global de 84%. A noter que ces conditions donnent un rendement limité à cause de la polysubstitution du composé de départ. Il serait sans doute profitable d'appliquer les même conditions que pour les pentachloropyridines (i.e. réaction dans le *N*,*N*-diméthylacétamide, *sans être à reflux*, avec entre un et deux équivalents d'allylamine).

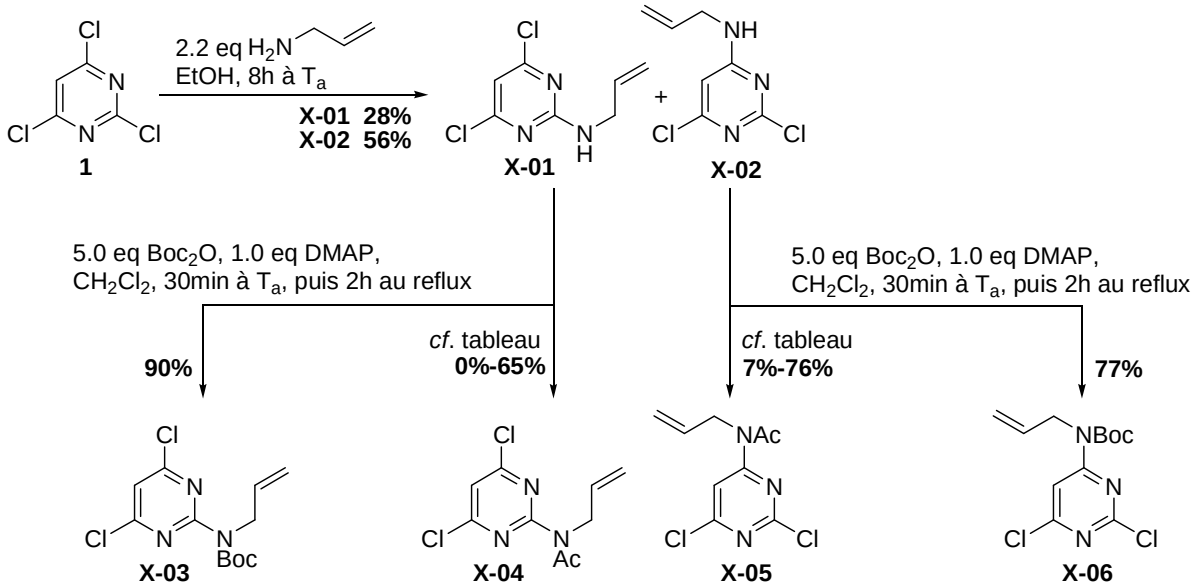



***Schéma X-2** : Synthèse des précurseurs oléfines à partir de trichloropyrimidine*

Les deux oléfines **X-01** et **X-02** sont ensuite protégées, soit par un groupe acétyle, soit par un carbamate de *tert*-butyle. Dans le cas de la protection sous forme de Boc, les deux composés **X-03** et **X-06** sont obtenus avec de bons rendements, respectivement 90% et 77%.

Cependant l'acétylation par le chlorure d'acétyle s'est avérée problématique *(cf.* tableau X-1). L'utilisation de conditions relativement douces à base de 4-diméthylaminopyridine catalytique dans le dichlorométhane au reflux *(cf.* entrées **1** et **2**) se sont avérées insuffisantes pour convertir efficacement les substrats (0% à partir de **X-01** et 31% à partir de **X-02**, avec récupération des composés de départ correspondants). Cela peut s'expliquer dans les deux cas par le fort appauvrissement électronique du cycle pyrimidine à cause des deux chlores restants. C'est particulièrement vrai pour **X-01**, ce qui explique l'absence totale de produit.

| | Composé de départ | Conditions | Produit | Rendement |
|---|---|---|---|---|
| 1 | **X-01** | 3.0 eq AcCl, 1.0 eq TEA, 0.2 eq DMAP, $CH_2Cl_2$ 0.1M, reflux | **X-04** | **0%**+ 95% départ |
| 2 | **X-02** | 3.0 eq AcCl, 1.0 eq TEA, 0.2 eq DMAP, $CH_2Cl_2$ 0.1M, reflux | **X-05** | **31%** + 65% départ |
| 3 | **X-01** | 2.5 eq $Ac_2O$, 0.2% v/v $H_2SO_{4(conc)}$, 24h à $T_a$ | **X-04** | **29%** |
| 4 | **X-02** | 2.5 eq $Ac_2O$, 0.2% v/v $H_2SO_{4(conc)}$, 24h à $T_a$ | **X-05** | **76%** |
| 5 | **X-01** | 1.5 eq + 4*5.0 eq AcCl, PhMe 0.3M, 4j au reflux | **X-04** | **65%**+ 28% départ |
| 6 | **X-02** | 1.5 eq + 4*5.0 eq AcCl, PhMe 0.3M, 4j au reflux | **X-05** | **64%**+ 20% départ |

***Tableau X-1*** *: Résultats de l'acétylation des précurseurs oléfines* **X-01** *et* **X-02**

L'utilisation d'un mélange sans solvant à base d'acide sulfurique concentré et d'anhydride acétique[269] *(cf.* entrées 2 et 3) permet d'obtenir de meilleurs résultats pour les deux produits, avec un rendement de 76% pour **X-05**, mais seulement de 29% pour **X-04**. Dans les deux cas, on note l'apparition d'une quantité importante de produit de dégradation. Enfin l'utilisation de chlorure d'acétyle dans le toluène au reflux *(cf.* entrées 5 et 6) permet d'avoir un meilleur rendement final, aux environs de 65% dans les deux cas, sans dégradation du produit de départ. Cependant il s'est avéré impossible d'avoir un taux de conversion plus élevé, malgré un temps de réaction prolongé et l'utilisation au final de plus de 20 équivalents de chlorure d'acétyle fraîchement distillé. Nous n'avons pas poussé plus en avant l'optimisation de cette réaction, cependant certains paramètres pourraient encore être améliorés (par exemple le choix d'un solvant plus solubilisant comme le 1,2-dichloroéthane ou le chlorobenzène).

### b. Addition/cyclisation à partir de la position 2

L'étape suivante est celle d'addition radicalaire intermoléculaire sur les précurseurs oléfines **X-03** et **X-04** *(cf.* schéma X-3 et tableau X-2). Un premier essai d'addition du xanthate **Xa1** sur l'oléfine **X-03** a permis d'obtenir le produit d'addition **X-07** avec un rendement modéré de 59%, qui peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- Le produit d'addition déprotégé est présent en quantité non négligeable (rendement isolé >10%).
- Le produit de cyclisation **X-10** est lui aussi obtenu, mais en quantité plus faible (>5% en RMN du brut).
- La polarité très faible du composé de départ **X-03** fait que le polarité du produit d'addition est entièrement dictée par celle du xanthate utilisé **Xa1**, rendant leur séparation par chromatographie très difficile s'il reste du réactif xanthate (ce qui est le cas ici, puisque 2 équivalents sont utilisés).

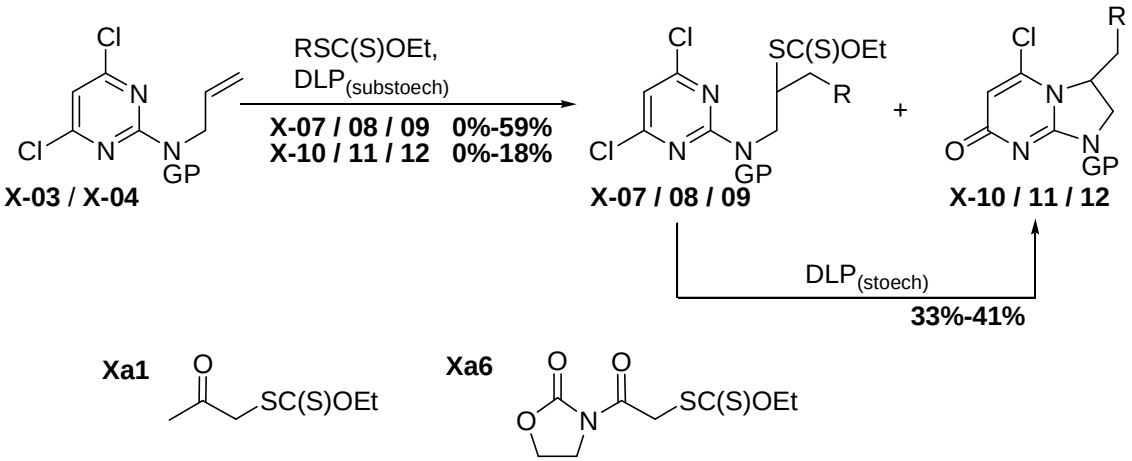



***Schéma X-3** : Addition/cyclisation radicalaire au départ des oléfines* **X-03** *et* **X-04**

| | Départ / Xanthate | | Conditions | Produit d'addition | | Produit cyclisé | | Départ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **X-03** Boc | **Xa1** | 1.5 eq xanthate, DCE 1.0M, 0.4 eq DLP | **X-07** | **59%** | **X-10** | **?** | **0%** |
| 2 | **X-03** Boc | **Xa6** | 1.0 eq xanthate, AcOEt 1.0M, 0.4 eq DLP | **X-08** | **27%*** | **X-11** | **0%** | **16%** |
| 3 | **X-03** Boc | **Xa6** | 2.0 eq xanthate, 1.0 eq collidine, AcOEt 1.0M, 0.2 eq DLP puis 0.6 eq DLP | **X-08** | **"0%"** | **X-11** | **0%** | **0%** |
| 4 | **X-04** Ac | **Xa6** | 1.0 eq xanthate, AcOEt 1.0M, 0.4 eq DLP | **X-09** | **56%** | **X-12** | **11%** | **18%** |

***Tableau X-2** : Résultats de l'étape d'addition radicalaire intermoléculaire au départ de* **X-03** *et* **X-04**

(* 27% du produit attendu en mélange inséparable avec 27% de produit attendu déprotégé)

Nous avons donc reproduit l'expérience *(cf.* entrée 2), mais :

- En diminuant le nombre d'équivalents de xanthate utilisé de 1.5 à 1.0 pour faciliter la purification.
- En changeant le solvant par de l'acétate d'éthyle (non susceptible de libérer de l'acide chlorhydrique comme le 1,2-dichloroéthane) pour limiter la déprotection du groupe Boc.

Nous n'avons cependant pas obtenu le résultat escompté, avec un mélange final inséparable des produits d'addition protégé et déprotégé dans un rapport 1:1 avec un rendement global de 54%. De plus, le fait de diminuer le nombre d'équivalents de réactif xanthate a rendu l'addition de moins en moins efficace au fur et à mesure, où la conversion augmentait. Ainsi après 0.4 équivalent de DLP ajouté comme dans l'entrée 1, tout le composé de départ n'avait pas encore été consommé (16% de récupéré au final).

Nous avons donc reproduit l'expérience *(cf.* entrée 3), mais :

- En utilisant à nouveau 2.0 équivalents de xanthate pour faciliter la conversion vers l'adduit.
- En gardant l'acétate d'éthyle comme solvant.
- En utilisant en plus comme additif 1.0 équivalent de collidine pour tamponner le milieu.

L'addition s'est beaucoup mieux déroulée, avec une conversion totale en adduit et sans la présence du produit déprotégé. Cependant, comme attendu, le produit d'addition et l'équivalent de xanthate restant se sont à nouveau avérés être inséparables par chromatographie. Nous avons donc essayé de poursuivre directement *in situ* la conversion de l'adduit vers le produit de cyclisation en poursuivant les ajouts de DLP jusqu'à une quantité stœchiométrique, sans succès.

Au vu de ces résultats, nous avons donc décidé de changer de groupe protecteur afin de résoudre les problèmes de déprotection prématurée et, si possible, de modifier les écarts de polarité entre composés de départ et produit d'addition. En effet l'utilisation d'un groupe protecteur n'est *a priori* pas obligatoire, puisque, si la cyclisation a lieu, elle se fera forcément sur l'un des deux azotes en α, sans requérir d'effet d'orientation. Ainsi, avec un acétyle à la place du groupe Boc *(cf.* entrée 4), nous avons obtenu le produit d'addition **X-09** avec un rendement modéré de 56%, ainsi que 18% de produit de départ non converti et 11% de produit cyclisé.

Bien que cette étape d'addition se soit révélée problématique, nous avons poursuivi la synthèse avec ce que nous avions pu isoler comme produit d'addition. Cependant les pistes pour optimiser cette étape n'ont pas toutes été explorées et il reste encore au moins deux possibilités :

- L'utilisation, non pas de deux équivalents de xanthates et un d'oléfine, mais d'un seul de xanthate et de deux équivalents d'oléfine. Ceci pourait permettre d'assurer une bonne conversion, tout en facilitant nettement la purification au vu de l'écart de polarité entre l'équivalent restant d'oléfine et le produit d'addition.
- L'utilisation de conditions permettant d'enchaîner addition et cyclisation *in situ*. Lors de l'essai réalisé *(cf.* entrée 3), les conditions optimales de dilution lors de l'étape de cyclisation (de 1M à 0.1M) n'avaient pas été utilisées, ce qui pourrait expliquer notre échec.

### c. Cyclisation à partir de la position 2

Nous avons donc mis en réaction dans des conditions de cyclisation radicalaire les produits d'additions **X-07** (protégé sous forme d'un Boc) et **X-09** (protégé sous forme d'un acétyle). Dans les deux cas nous avons bien obtenu les dihydroimidazopyrimidinones attendues **X-10** et **X-12**, avec un rendement non optimisé respectivement de 33% et 41% *(cf.* schéma X-3 ci-avant et tableau X-3). L'obtention du produit **X-12**, avec un groupe acétyle, permet de confirmer que l'on peut bien se passer dans ce cas spécifique de groupe Boc et d'effet orientant, puisque le radical n'a le choix que de cycliser sur un azote, d'un côté ou de l'autre. Ceci est d'autant plus intéressant que les rendements sont meilleurs avec ce groupe protecteur, puisqu'il n'y a pas de problèmes de déprotection prématurée.

| | Départ | Conditions | Produit | Rendement |
|---|---|---|---|---|
| 1 | **X-07**<br>Boc | 2.6 eq DLP, PhCl, 0.15M, reflux | **X-10** | **33%** |
| 2 | **X-09**<br>Ac | 3.0 eq DLP, 0.2 eq collidine, AcOEt, 0.15M, reflux | **X-12** | **41%** |

***Tableau X-3*** *: Résultats de l'étape de cyclisation radicalaire au départ des xanthates* **X-07** *et* **X-09**

Un autre point très intéressant concerne la stéréochimie du produit de cyclisation. Comme on peut le voir ci-dessous *(cf.* schéma X-4), les deux isomères **12a** et **12b** sont *a priori* possibles. Or ces deux produits peuvent facilement être distingués en RMN, par le déplacement du carbone du groupe carbonyle, comme on peut le voir par exemple avec les dihydroimidazopyrimidinones **JMV01a** et **JMV01b** obtenues par Villalgordo *et al.*[291]. Dans le cas présent des produits de cyclisation **X-10** et **X-12**, seul l'isomère de type **12b** est obtenu, comme nous avons pu le vérifier par RMN.

Une explication possible à cette sélectivité est donnée ci-dessous *(cf.* schéma X-4). En effet l'oxydation par le DLP du radical post-cyclisation **9** conduit aux intermédiaires en équilibre **10a**/**10b**. L'attaque de l'acide laurique (ou de traces d'eau présentes dans le milieu réactionnel) peut se faire sur l'un ou l'autre des deux carbocations, conduisant aux intermédiaires **11a** et/ou **11b**. Ces deux intermédiaires ne sont pas en équilibre, ni les deux produits d'élimination **12a** et **12b** qui en découlent. La réaction est donc sous contrôle cinétique de l'étape d'attaque de l'acide laurique, qui doit se faire du côté le moins encombré de la molécule, i.e. sur le carbone 6. C'est donc la formation de l'intermédiaire **11b** qui est favorisée, conduisant au produit observé **12b**.

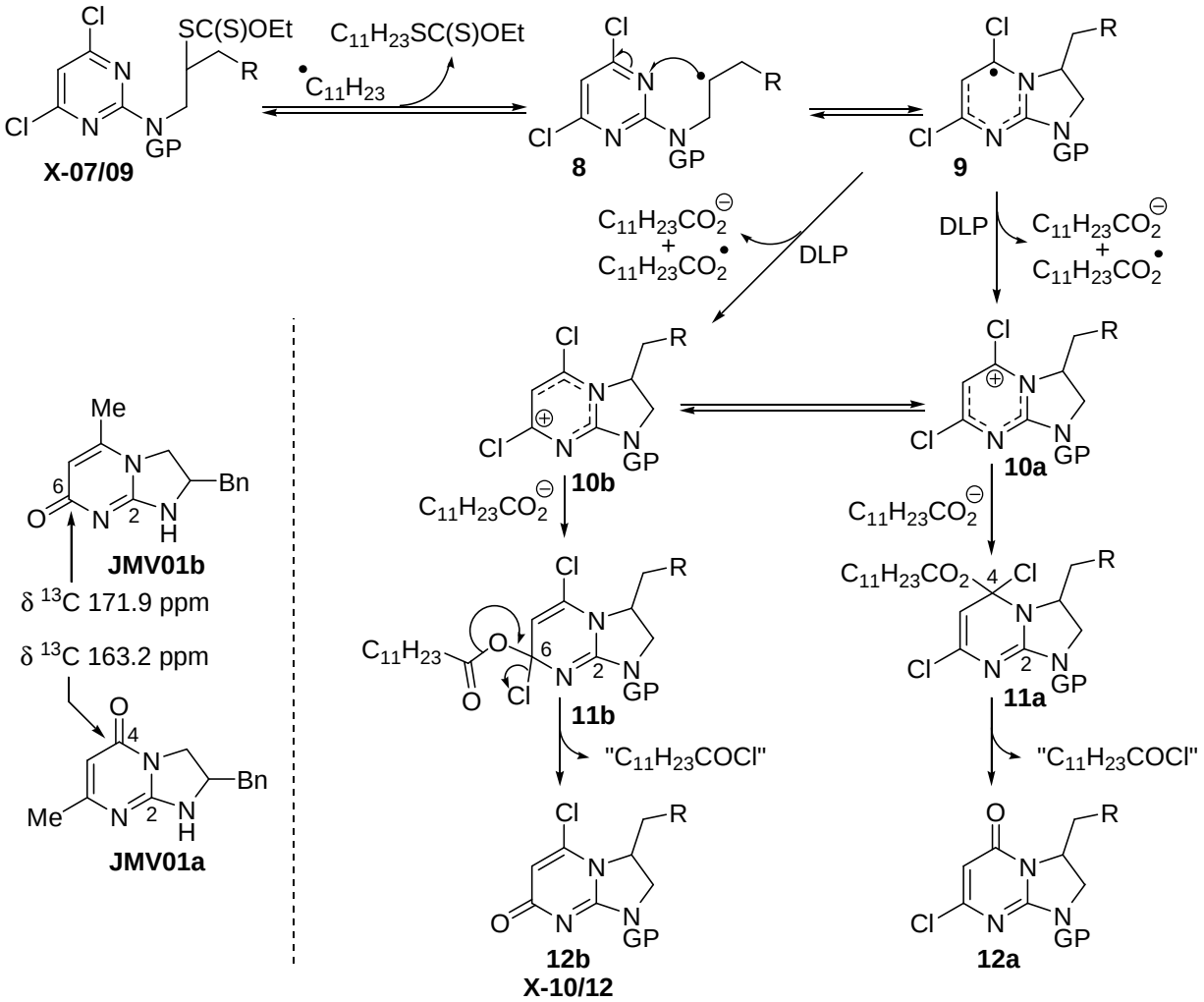



***Schéma X-4** : Mécansime proposé pour l'obtention des dihydroimidazopyrimidinones* **X-10** *et* **X-12**

Il pourrait être intéressant de reproduire cette synthèse, non au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine, mais d'une 2,4-dichloropyrimidine fonctionnalisée en position 6 par un groupe plus encombrant qu'un chlore, par exemple par un *tert*-butyle ou un aromatique. En effet l'addition/élimination de l'acide laurique ne devrait pouvoir alors se faire qu'en position 4, conduisant au régioisomère **17**, opposé à celui obtenu dans notre cas *(cf.* schéma X-5).

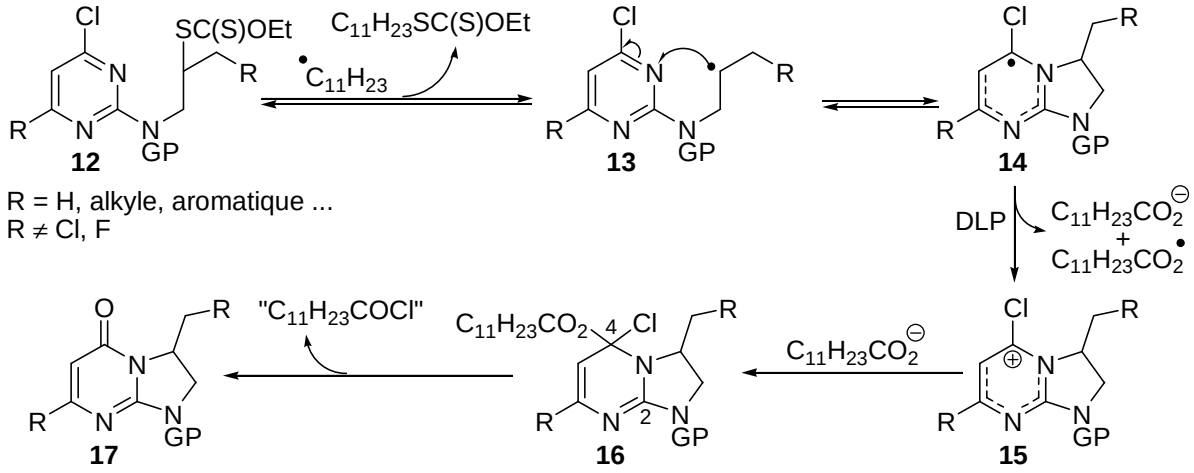



***Schéma X-5*** *: Potentiel mécansime dans le cas d'un xanthate issu d'une 2,4-dichloropyrimidine*

### d. Extension des résultats à partir de la position 2 par le docteur Petit

Ces travaux ont par la suite été repris par le docteur Petit, qui a amélioré les protocoles et les rendements, afin de préparer un certain nombre d'exemples pour illustrer la méthode *(cf.* schéma X-6 et tableau X-4). Ces exemples ont tous été réalisés au départ de l'oléfine **X-04** portant un groupe protecteur acétyle pour les raisons vues ci-avant (robustesse, effet orientant non nécessaire).

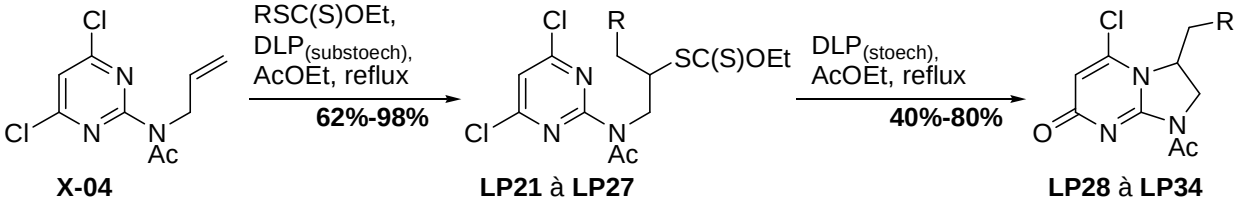



***Schéma X-6*** *: Synthèse améliorée de dihydroimidazopyrimidinones au départ de l'oléfine* **X-04**

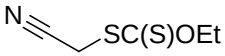
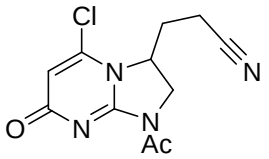
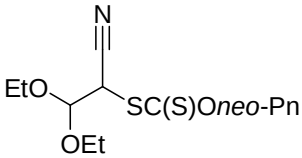
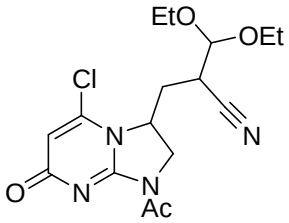
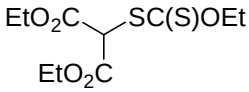
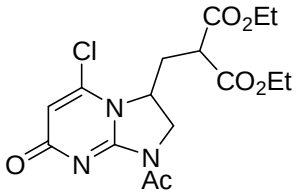
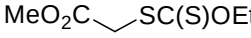
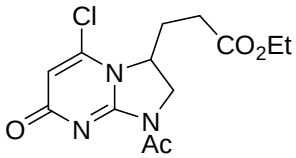
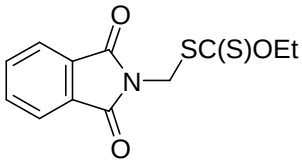
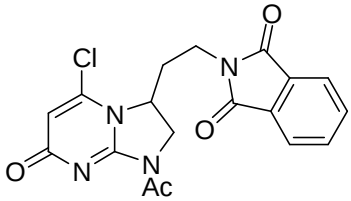
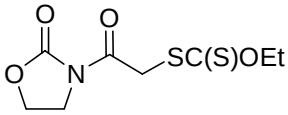
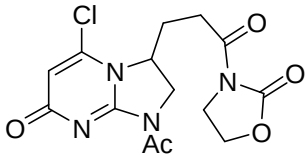
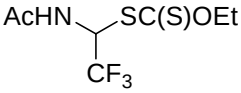
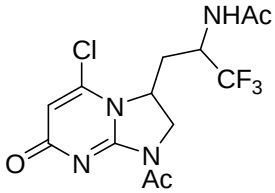
| | Xanthate | Produit d'addition | | Produit de cyclisation : dihydroimidazopyrimidinone | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 |  | **LP21** | **98%** | **LP28** | **80%** |  |
| 2 |  | **LP22** | **62%** | **LP29** | **63%** |  |
| 3 |  | **LP23** | **87%** | **LP30** | **60%** |  |
| 4 |  | **LP24** | **83%** | **LP31** | **71%** |  |
| 5 |  | **LP25** | **82%** | **LP32** | **68%** |  |
| 6 |  | **LP26** | **65%** | **LP33** | **40%** |  |
| 7 |  | **LP27** | **96%** | **LP34** | **53%** |  |

***Tableau X-4*** *: Résultats de la synthèse améliorée de dihydroimidazopyrimidinones au départ de l'oléfine* **X-04**

### c. Addition/cyclisation à partir de la position 4

Au vu des résultats encourageants obtenus au départ de la position 2, nous avons testé la méthodologie au départ de la position 4, avec l'intention de vérifier si le groupe protecteur aurait à nouveau un effet orientant, puisque le radical pouvait *a priori* cycliser soit sur l'azote en 3, soit sur le carbone en 5 *(cf.* schéma X-7).

Nous avons dans un premier temps réalisé l'addition au départ de l'oléfine **X-05** protégée par un acétyle, avec le xanthate **Xa1** *(cf.* schéma X-7). Comme au départ de la position 2 *(cf.* tableau X-2, entrées 1 et 4), nous avons pu constater que le produit de cyclisation se formait au fur et à mesure que le produit d'addition était formé. Nous avons donc poursuivi les additions de DLP jusqu'à convertir *in situ* l'intégralité du produit d'addition en produit de cyclisation dihydropyrrolopyrimidine. La purification finale a permis d'isoler comme seul et unique produit **X-14** résultant de la cyclisation sur le carbone 5, avec un rendement global de 20% sur les deux étapes. Comme attendu, le groupe acétyle n'a donc pas d'effet orientant.

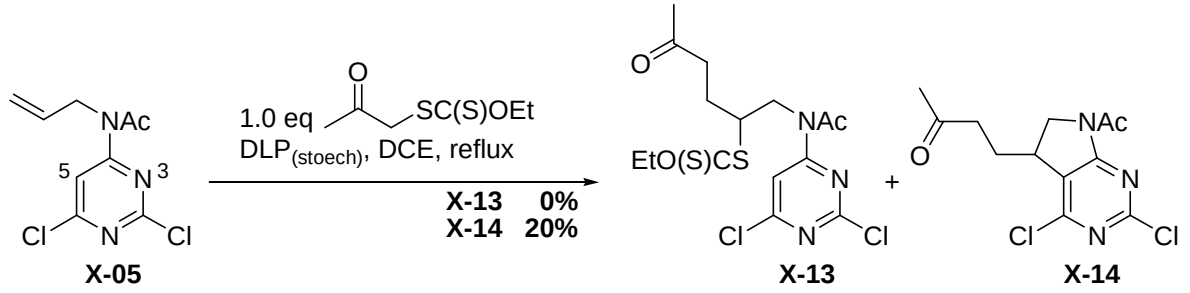



***Schéma X-7** : Addition/cyclisation au départ du précurseur oléfine* **X-05** *protégé par un groupe acétyle*

Nous avons ensuite réalisé l'addition au départ de l'oléfine **X-06**, protégée par un Boc, avec le xanthate **Xa1**. Contrairement aux exemples précédents au départ de la position 2 avec les oléfines **X-03** et **X-03**, l'addition a donné cette fois des résultats très propres, sans que le produit d'addition déprotégé ni le produit de cyclisation ne soient détectés. L'adduit **X-15** a donc été obtenu avec un bon rendement de 80% *(cf.* schéma X-8).

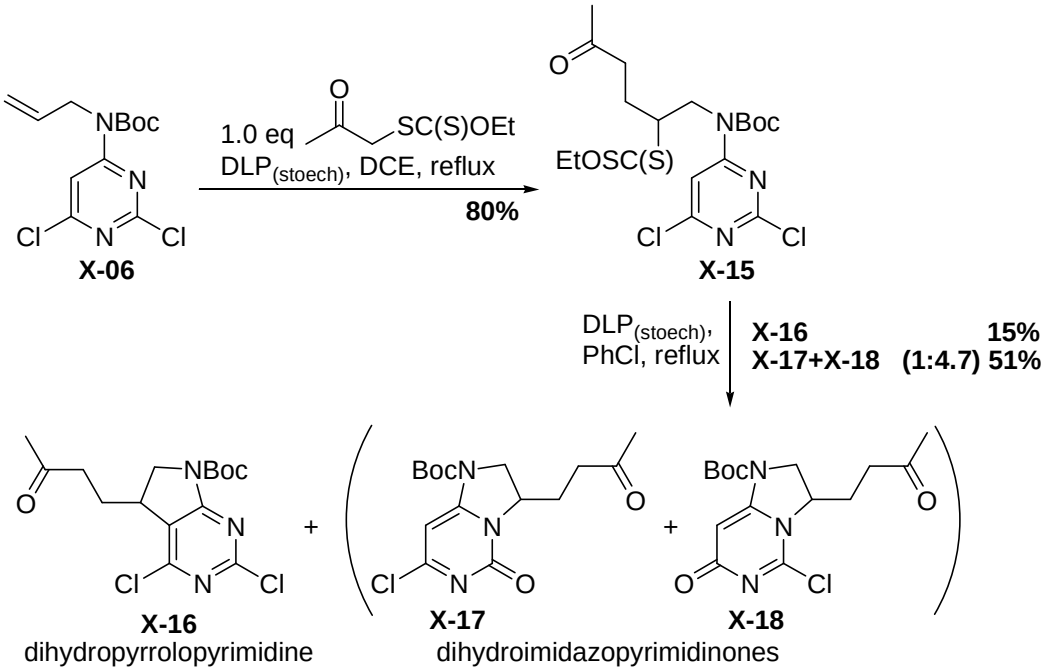



***Schéma X-8** : Addition/cyclisation au départ du précurseur oléfine* **X-06** *protégé par un Boc*

La réaction de cyclisation intramoléculaire dans le chlorobenzène à partir de l'adduit **X-15** a donné des résultats inattendus *(cf.* schéma X-8) : nous avons majoritairement obtenu de la dihydroimidazopyrimidinone, avec un rendement de 51%, résultant logiquement de l'interaction défavorable entre le groupe Boc et l'azote aromatique en position 3. Cependant on obtient en réalité un mélange *quasi-inséparable* des deux isomères dihydroimidazopyrimidinones **X-17** et **X-18**, dans un rapport 1:4.7, qui résultent de l'addition/élimination d'eau et d'acide laurique sur les deux intermédiaires carbocations possibles. Seule une petite quantité de l'isomère **X-18** a pu être isolée pour permettre les analyses spectrales. Ce résultat est assez surprenant dans la mesure où l'encombrement stérique semble très similaire à celui des carbocations **10a**/**10b** *(cf.* schéma X-4) obtenus lors des travaux en position 2, à l'exception près de la présence de l'atome d'azote supplémentaire.

De plus, et contre toute attente, nous avons aussi obtenu de la dihydropyrrolopyrimidine **X-16**, avec un rendement de 15%, résultant de la cyclisation sur le carbone en position 5. Il semble donc que dans ce cas précis, le groupe Boc n'a pas un effet orientant complétement sélectif. Cependant ce résultant est lui aussi très surprenant dans la mesure où il n'y a rien permettant de le justifier simplement : ainsi, par analogie avec les dérivés pentachloropyridines, il n'y a pas de chlore en position 5 générant de l'encombrement stérique. Et cette fois, l'atome d'azote supplémentaire semble trop éloigné pour pouvoir jouer un rôle.

## 2. Synthèse d'imidazopyrimidinediones et de dihydropyrrolopyrimidinones

Nous avons étudié dans un deuxième temps la synthèse d'imidazopyrimidinediones et de dihydropyrrolopyrimidinones. La première étape est la substitution nucléophile aromatique de la trichloropyrimidine par une amine, et trois amines différentes ont été utilisées : la *tert*-butylamine (paragraphe a), l'ammoniac (paragraphe b) et finalement la méthylamine (paragraphe c).

### a. À partir de *tert*-butylamine

La trichloropyrimidine possède une réactivité plus proche de la pentafluoropyridine que de la pentachloropyridine et est donc relativement sensible à la polysubstitution nucléophile aromatique. Nous avons donc testé deux types de conditions différentes *(cf.* schéma X-9 et tableau X-5) :

- Soit l'addition de l'amine à température ambiante, suivie du chauffage du milieu réactionnel à 40°C *(cf.* entrée 1), ce qui a permis d'obtenir l'isomère en 4 **X-19** avec un rendement de 80% contre 17% pour l'isomère en 2 **X-20**.

- Soit l'addition de l'amine à 0°C, suivie d'une remontée à température ambiante, ce qui a permis d'obtenir un rendement équilibré des deux isomères **X-19** et **X-20**, respectivement 45% et 44%.

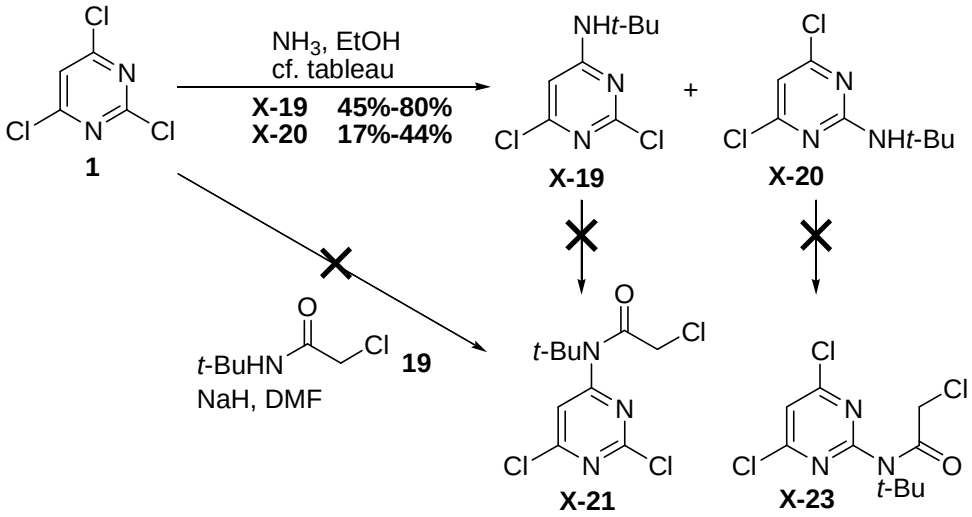



***Schéma X-9** : Essai de préparation des précurseurs* **X-21** *et* **X-23** *au départ de la tert-butylamine*

| | Conditions | X-19 | X-20 |
|---|---|---|---|
| 1 | 2.2 eq *t*-BuNH$_2$, EtOH 0.5M, 30 min à T$_a$ puis 6h à 40°C | 80% | 17% |
| 2 | 2.4 eq *t*-BuNH$_2$, EtOH 0.5M, 30 min à 0°C puis 48h à T$_a$ | 45% | 44% |

***Tableau X-5** : Résultats de l'étape de substitution nucléophile de la trichloropyrimidine par la tert-butylamine*

L'étape suivante d'acétylation par du chlorure de chloroacétyle s'est avérée impossible à réaliser, quelles que soient les conditions testées : pas de réaction lors de l'utilisation d'une base comme la 4-diméthylaminopyridine ou de la *N*,*N*-diméthylaniline dans le dichloroéthane au reflux, pas de réaction non plus en utilisant l'amide **19**, déprotoné par de l'hydrure de sodium, dans du DMF anhydre. Seule la dégradation du composé de départ lors du chauffage, sans base, dans le toluène au reflux a été observée.

Dans la mesure où les problèmes rencontrés étaient tout à fait similaires à ceux rencontrés dans les cas des dérivés des pentachloropyridines **IV-28** et **IV-29**, nous n'avons pas poussé plus loin la recherche d'une solution, et nous avons privilégié l'utilisation d'une amine moins encombrée, comme l'ammoniaque ou la méthylamine, plus à même d'être efficacement acétylée par la suite.

### b. À partir d'ammoniaque

Le but, en utilisant de l'ammoniac et non une amine, était d'essayer de reproduire les résultats obtenus lors de la cyclisation du xanthate dérivé de la pentachloropyridine **VII-25**, où nous avions pu obtenir l'azaindoline **IV-26** et l'azindole **IV-27** à partir d'un azote ni protégé ni alkylé

*(cf.* schéma VII-10). Cependant la situation n'est pas identique, que ce soit en terme de radical généré (acétyle *versus* radical alkyle), de longueur et de conformation de chaîne.

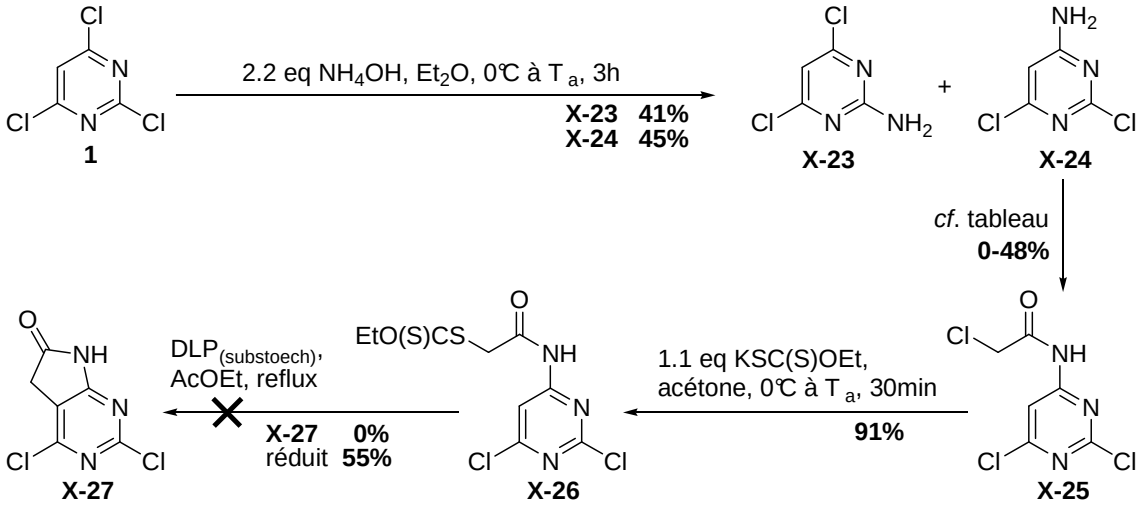



***Schéma X-10** : Synthèse du précurseur xanthate* **X-26** *et essai de cyclisation radicalaire*

La substitution de la trichloropyrimidine par de l'ammoniaque à basse température a permis d'obtenir les deux produits isomères **X-23** et **X-24**, avec des rendements respectifs de 41% et 45% *(cf.* schéma X-10). L'étape suivante d'acétylation s'est à nouveau avérée problématique *(cf.* tableau X-6). L'utilisation de chlorure de chloroacétyle dans le 1,2-dichloroéthane au reflux n'a pas permis d'obtenir l'amide attendu **X-25**, puisque seul le composé de départ a été récupéré *(cf.* entrée 1), sans doute car l'amine **X-24** était non soluble dans milieu réactionnel, même au reflux. L'utilisation de DMAP dans le dichlorométhane au reflux a permis d'obtenir le produit *(cf.* entrée 2), mais avec un rendement modéré de 48%, le restant étant composé de produit de départ récupéré avec un rendement de 28%, et de sous produits de dégradation non identifiés. Nous avons poursuivi avec l'échantillon de produit **X-25** pour continuer, sans plus chercher à optimiser la réaction.

| | Conditions | **X-25** |
|---|---|---|
| 1 | 3.0 eq chlorure de chloroacétyle, DCE 0.4M, reflux | 0% + 100% départ |
| 2 | 3*3.0 eq chlorure de chloroacétyle, 1.0 eq DMAP, DCM 0.3M, reflux | 48% + 28% départ (début dégradation) |

***Tableau X-6** : Résultats de l'étape d'acétylation de* **X-24** *par du chlorure de chloroacétyle*

La substitution du chlore par le sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium a permis d'obtenir le précurseur xanthate **X-26** avec un rendement de 91%. Enfin l'étape finale de cyclisation radicalaire à partir de **X-26** n'a malheureusement pas donné la dihydropyrrolopyrimidinone attendue **X-27**, mais pour seul produit identifiable le produit réduit, avec un rendement de 55%.

Les résultats obtenus avec les dérivés de la pentachloropyridine ne semblant pouvoir s'appliquer à ce cas-ci, nous nous sommes donc rabattus sur l'utilisation de méthylamine.

### c. À partir de méthylamine

La substitution de la trichloropyrimidine par la méthylamine a permis d'obtenir les deux isomères **X-28** et **X-29** avec des rendements respectifs variant entre 49% et 66% et entre 24% et 42%. Ces variations de rendement s'expliquent facilement par une variation de la vitesse d'addition de l'amine au milieu réactionnel. En effet cette réaction s'est avérée être à la fois très exothermique et très sensible à la température (comme c'était le cas avec la *tert*-butylamine ci-avant).

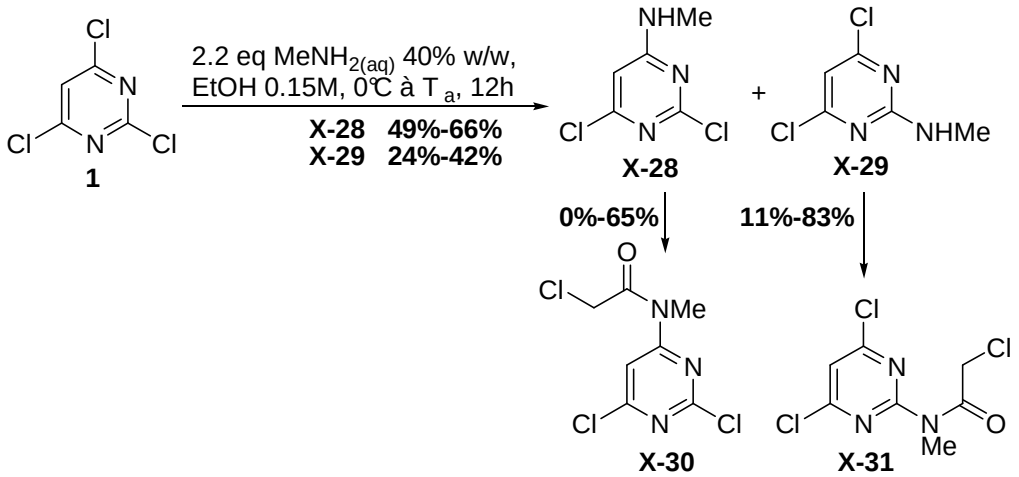



***Schéma X-11*** *: Préparation des précurseurs amides* **X-30** *et* **X-31**

Malheureusement l'étape d'acétylation s'est à nouveau avérée être problématique *(cf.* schéma X-11 et tableau X-7). Après optimisation, le produit d'acylation **X-30** en position 4 a finalement été obtenu avec un rendement maximum modéré de 65% *(cf.* entrée 10) en utilisant de la 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane à reflux, alors que le produit **X-31** en position 2 a été isolé avec un bon rendement maximum de 83% *(cf.* entrée 2), en utilisant la *N*,*N*-diméthylaniline dans le dichloroéthane à reflux. Outre le problème majeur de mauvaise reproductibilité de ces résultats *(cf.* par exemple les entrées 3a et 3b), ces produits se sont aussi avérés être particulièrement sensibles en milieu aqueux faiblement basique, compliquant leur purification.

| | Départ | Conditions | Produit | Rendement |
|---|---|---|---|---|
| 1 | **X-28** | 3.0 eq chlorure de chloroacétyle, 3.0 eq N,N-diméthylaniline, DCE 0.1M, reflux | **X-30** | **0%** (dégradation pendant traitement aqueux basique) |
| 2 | **X-29** | 3.0 eq chlorure de chloroacétyle, 3.0 eq N,N-diméthylaniline, DCE 0.1M, reflux | **X-31** | **83%** |
| 3a | **X-28** | 3.0 eq chlorure de chloroacétyle, DCE 0.5M, reflux | **X-30** | **43%** + 50% départ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 3b | **X-28** | 3.0 eq chlorure de chloroacétyle, DCE 0.5M, reflux | **X-31** | dégradation |
| 4 | **X-29** | 3.0 eq chlorure de chloroacétyle, DCE 0.5M, reflux | **X-31** | **11%** + dégradation |
| 5 | **X-28** | 3*2.0 eq chlorure de chloroacétyle, DCE 0.4M, reflux | **X-30** | **25%** + dégradation |
| 6 | **X-29** | 3*2.0 eq chlorure de chloroacétyle, DCE 0.4M, reflux | **X-31** | **59%** + dégradation |
| 7 | **X-28** | 3.0 eq chlorure de chloroacétyle, 2.4 eq NaH, DMF 0.5M, 0°C à $T_a$ | **X-30** | **46%** + 50% départ |
| 8 | **X-28** | 3.0 eq chlorure de chloroacétyle, PhMe 0.1M, reflux | **X-30** | dégradation |
| 9 | **X-28** | 2.0 eq anhydride chloroacétique, $H_2SO_{4(conc)}$ 2% v/v, DCE, 7j à $T_a$ | **X-30** | dégradation |
| 10 | **X-28** | 4.0 eq chlorure de chloroacétyle, 1.0 eq DMAP, DCM 0.3M, reflux | **X-30** | **61%-65%** |

***Tableau X-7*** *: Résultats de l'étape d'acylation de* **X-28** *et* **X-29** *par du chlorure d'acétyle*

La substitution nucléophile du chlore aliphatique des amides **X-30** et **X-31** par le sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium donne des résultats mitigés, avec seulement 63% de rendement pour le xanthate **X-32** en position 4, et à peine 35% de rendement pour le xanthate **X-34** en position 2.

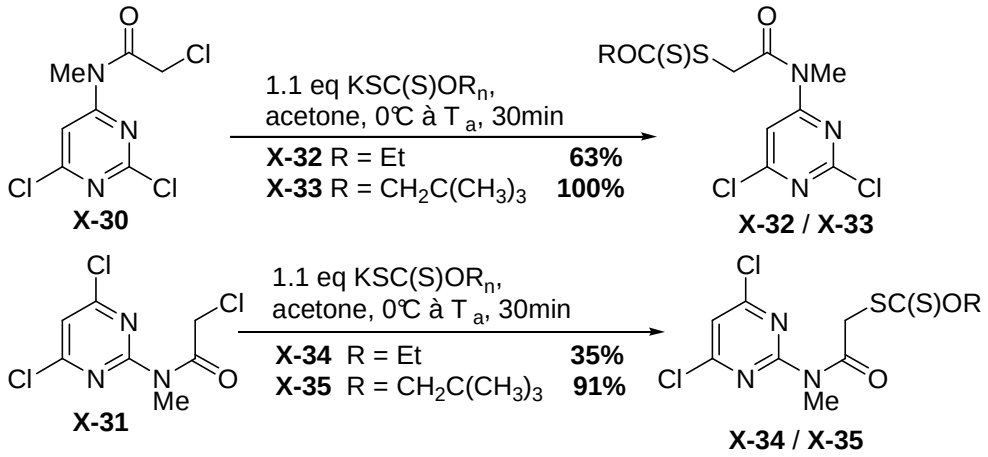



***Schéma X-12*** *: Formation des précurseurs xanthates avec les sels d'O-éthyl et O-néopentyl xanthogénate de potassium*

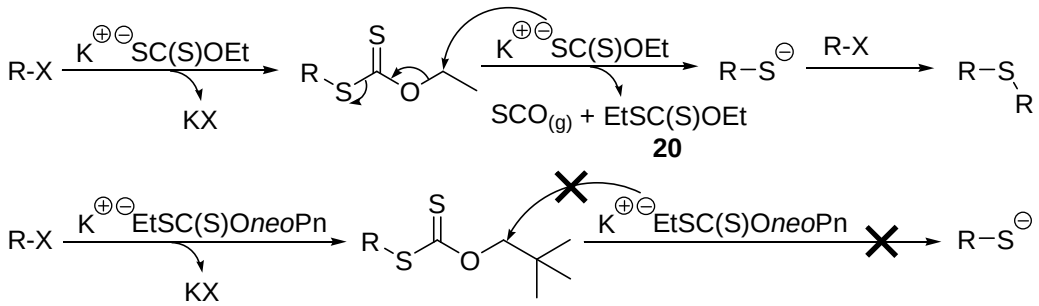



***Schéma X-13*** *: Prévention des réactions de substitutions parasites via l'utilisation du sel d'O-néopentyl xanthogénate de potassium*

Nous avons pu noté dans chaque cas la présence de nombreux sous-produits de dégradation et en particulier la présence caractéristique de diéthylthioester **20**. Ce sous-produit est obtenu lorsque la réaction désirée de substitution nucléophile par le sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium est moins efficace que celle sur l'éthyle du groupe xanthate *(cf.* schéma X-13). Il est dans ce cas préférable d'utiliser un autre sel, le sel d'*O*-néopentyl xanthogénate de potassium. Celui-ci permet d'éviter ce type de réaction parasite en empêchant l'attaque du sel de xanthate *via* l'encombrement du groupe *tert*-butyle. À partir de ce sel, nous avons ainsi pu obtenir les précurseurs xanthates **X-33** et **X-35** avec de très bons rendements, respectivement 100% et 91% (*cf.* schéma X-12).

Malgré le fait que la cyclisation sur l'azote en position 3 avait pu être réalisée précédemment pour donner les dihydroimidazopyrimidinones **X-10** et **X-12**, le traitement du xanthate **X-35** dans des conditions de cyclisation radicalaire n'a malheureusement pas permis l'obtention du produit cyclisé attendu **X-36** *(cf.* schéma X-14). Nous avons majoritairement obtenu à la place le produit de réduction prématurée, avec un rendement de 42%. Ce résultat peut s'expliquer à la fois par la moins grande réactivité du radical acétyle généré (face au radical alkyle secondaire ci-avant) et par la moins grande aptitude du méthyle porté par l'azote (face au groupe acétyle ou Boc ci-avant) à orienter la chaîne en position *s-trans* pour favoriser la cyclisation.

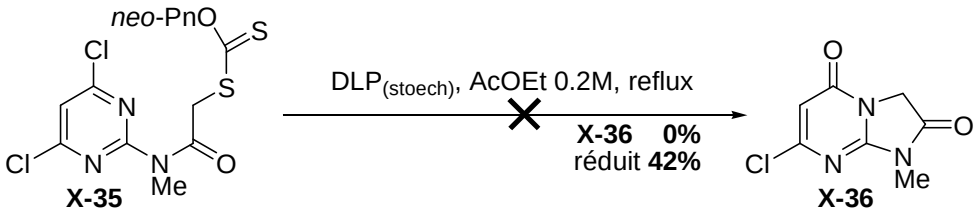



***Schéma X-14*** *: Essai de cyclisation radicalaire au départ du xanthate* **X-35**

Cependant, et à notre grande satisfaction, le traitement du xanthate **X-33** dans des conditions de cyclisation radicalaire a bien permis d'obtenir le dihydropyrrolopyrimidinone attendue **X-37** *(cf.* schéma X-15), avec un excellent rendement de 88%, reproductible et sur une échelle montant au moins à deux grammes.

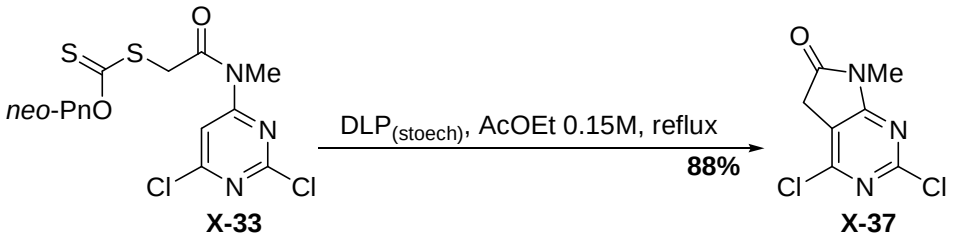



***Schéma X-15*** *: Obtention de la dihydropyrrolopyrimidinone* **X-37** *par cyclisation radicalaire*

# Partie V Conclusion & Ouverture

Au cours de nos travaux sur les hétérocycles bis-azotés, nous avons essayé d'étendre notre méthodologie dans un premier temps aux pyridazines au départ de la 3,6-dichloropyridazine **21** *(cf.* schéma X-16), puis dans un deuxième temps aux pyrimidines au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine **1** *(cf.* schéma X-18).

## Concernant les pyridazines

Au départ de la 3,6-dichloropyridazine **21**, nous avons essayé de former la dihydropyrrolopyridazinone **22** *(cf.* schéma X-16). La cyclisation radicalaire n'a cependant pas permis d'obtenir le produit attendu, et les tentatives d'addition radicalaire intermoléculaire se sont elles aussi avérées être des échecs. Notre interprétation de ces résultats est que la liaison aromatique azote-azote du noyau pyridazine agit comme un piège irréversible à radicaux, empêchant donc les différents équilibres entre les intermédiaires radicalaires de se mettre en place. Par conséquent la réaction cinétiquement limitante d'oxydation ne peut avoir lieu et donc *in fine* permettre de drainer ces équilibres vers le produit final. Au vu de ces résultats, nous n'avons donc pas tenté de préparer les noyaux de type dihydropyrrolopyridazine **23**.

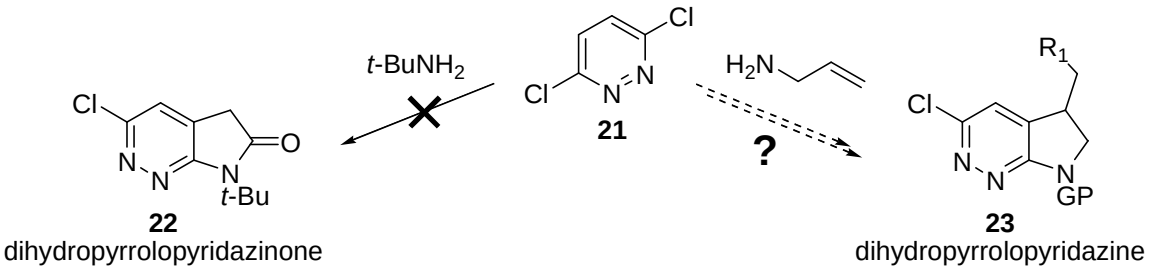



***Schéma X-16*** *: Résumé des résultats à partir de la 3,6-dichloropyridazine* **21**

Malgré ces résultats peu encourageants, il reste cependant un certain nombre de points qui pourraient être étudiés *(cf.* schéma X-17) :

- Une première possibilité serait de reproduire cette synthèse au départ de la 3-chloropyridazine **24**. Sans chlore en position 6 pour appauvrir la double liaison azote-azote du cycle et ainsi l'activer par rapport à une addition radicalaire, celle-ci pourrait ne plus jouer son rôle de piège à radicaux, et ainsi permettre l'obtention des composés 25.

- Une deuxième possibilité serait de reproduire cette synthèse au départ de noyaux ne permettant par la suite une cyclisation radicalaire *ipso* sur la double liaison azote-azote. Ainsi le radical crée ne serait donc pas susceptible d'être piégé. Parmi les substrats

commerciaux disponibles, on peut ainsi citer la 6-chloro-3-méthoxy-4-pyridazinamine **26** et la 4-aminopyridazine **28**.

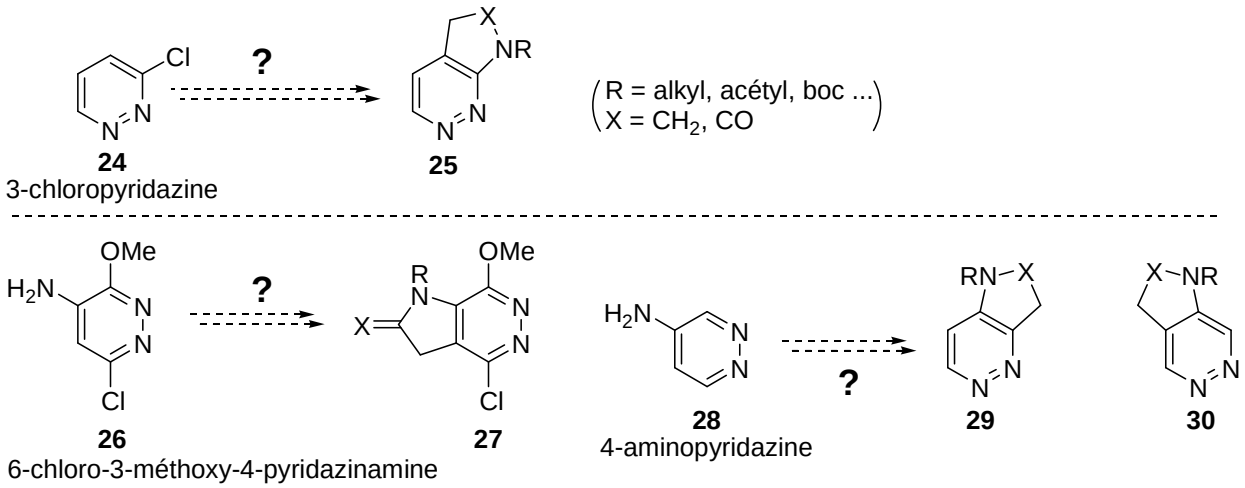



***Schéma X-17** : Potentielles voies de synthèse à tester à partir du noyau pyridazine*

### Concernant les pyrimidines

Nous nous sommes dans un deuxième temps intéressés au noyau pyrimidine. Bien que la plupart des rendements nécessitent d'être optimisés, les résultats sont plus positifs que pour les pyridazines (*cf.* schéma X-18).

- Il s'est avéré que les imidazopyrimidinediones **35** et **36** n'étaient pas accessibles par cette méthode. La cyclisation intramoléculaire radicalaire sur azote ne semble pas être possible dans le cas d'un radical de type acétyle.

- Les dihydroimidazopyrimidinones **31** et **32** ont pu être obtenues, ***validant le principe de cyclisation radicalaire sur des azotes aromatiques autre que celui du noyau pyridine***. Il est important de noter que dans le cas de **31**, un seul des isomères de position (du carbonyle) est obtenu, probablement pour des raisons stériques. Les meilleurs rendements sont alors obtenus avec un groupe protecteur acétyle (puisqu'il n'y a pas besoin d'orienter la cyclisation, grâce aux deux azotes de part et d'autre de la chaîne), et ont été améliorés par le docteur Laurent Petit par la suite.
  Dans le cas de **32**, les deux isomères ont été obtenus (dans le cas d'un groupe protecteur Boc, qui ne permet donc pas une sélectivité totale comme pour les pyridines), mais l'isomère indiqué ici est le produit majoritaire et est le seul à avoir été obtenu pur.

- La dihydropyrrolopyrimidine **33** a pu être obtenue, le meilleur cas étant l'utilisation d'un groupe protecteur acétyle, qui a permis d'éviter les mélanges de produits de cyclisation.

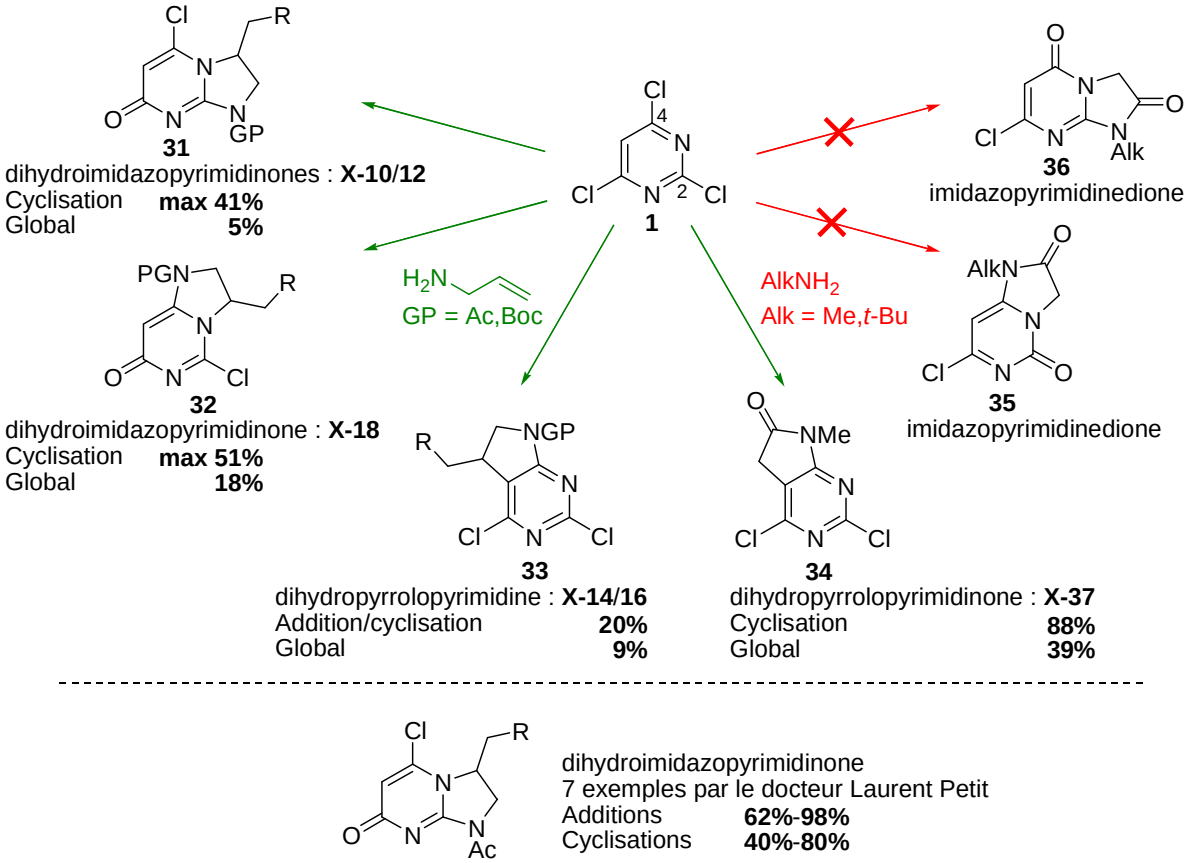



***Schéma X-18** : Résumé des résultats au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine* **1**

- Enfin nous avons pu obtenir la dihydropyrrolopyrimidinone **34** (i.e. **X-37**, avec un méthyle) avec un excellent rendement de cyclisation de 88% et un bon rendement global de 39%. Ce bon résultat est cependant à tempérer par les rendements modérés et surtout aléatoires de certaines étapes intermédiaires.

  Cette synthèse reste cependant très intéressante au vu du potentiel du composé final en chimie médicinale *(cf.* schéma X-19). Il s'agit d'une structure proche des 7-azaoxindoles, permettant une double fonctionnalisation des chlores aromatiques en 4 et en 6, ainsi qu'une fonctionnalisation du carbone 3 par des réactions de condensation de Knœvenagel.

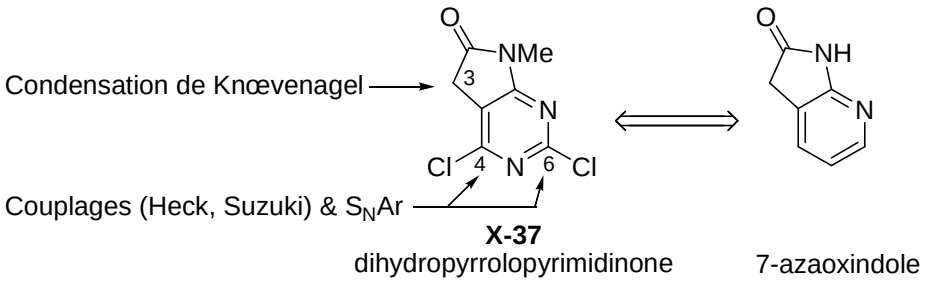



***Schéma X-19** : Applications potentielles de la dihydropyrrolopyrimidinone* **X-37**

## Ouverture sur les pyrimidines

Des travaux prospectifs ont pu être réalisés sur la formation de cycle à 7 chaînons accolé au noyau pyrimidine, pour former des tétrahydropyrimidoazépinones **37** *(cf.* schéma X-20).

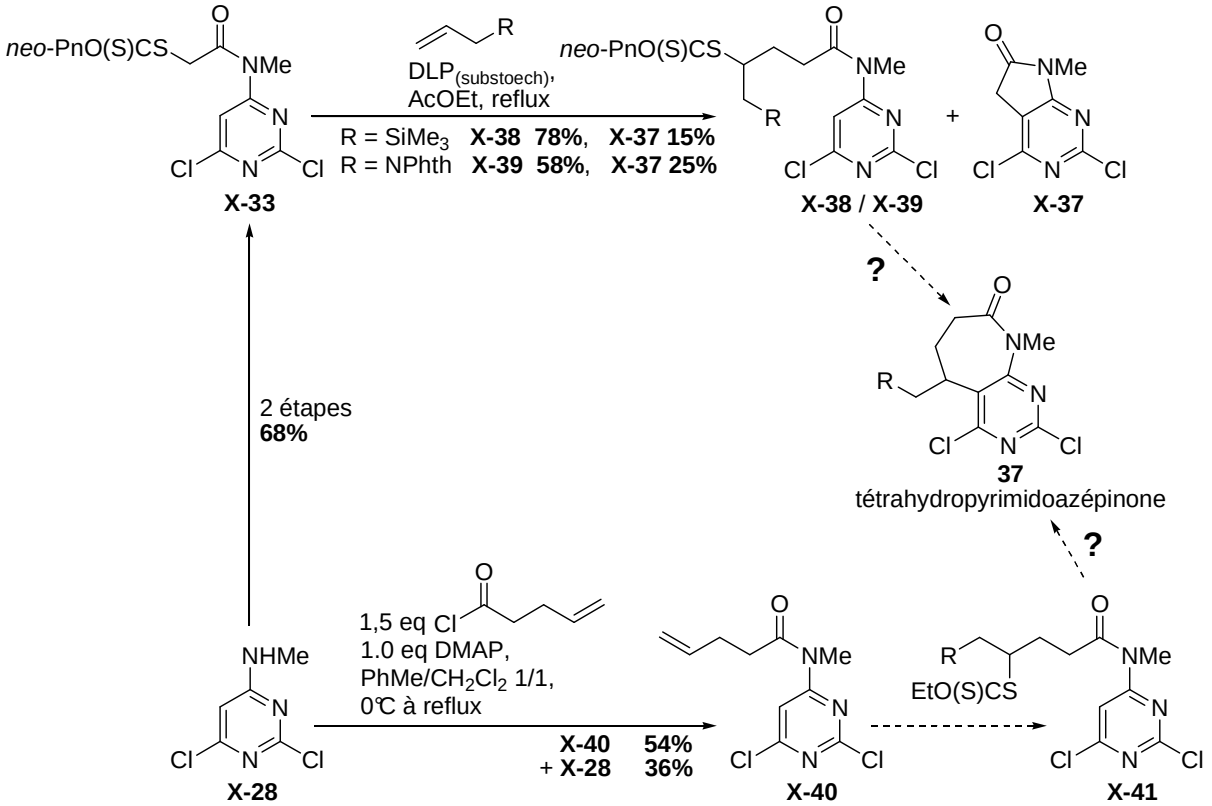



***Schéma X-20** : Travaux prospectifs sur la synthèse de tétrahydropyrimidoazépinones* **37**

Deux voies de synthèses sont possibles au départ du composé **X-28** :

- La première possibilité consiste à obtenir le xanthate **X-33**, puis à l'additionner sur une oléfine comme l'allyltriméthylsilane pour donner **X-38** ou sur l'allylphtalimide pour donner **X-39**. Dans les deux cas, les rendements restent modérés, essentiellement car la réaction d'addition intermoléculaire est en compétition avec la cyclisation intramoléculaire pour former le cycle à 5 du composé **X-37**. Dans ce type de réaction, les deux mécanismes sont toujours en compétition, mais la cyclisation est ici exceptionnellement efficace, comme nous avons pu le voir auparavant. En effet la quantité formée de produit de cyclisation **X-37** varie entre 15% et 25%, même dans des conditions optimisées pour l'addition intermoléculaire (i.e. un milieu réactionnel très concentré, comportant un grand nombre d'équivalents d'oléfine (12 équivalents), avec des ajouts de DLP faibles et espacés à 5% toutes les 90 minutes).

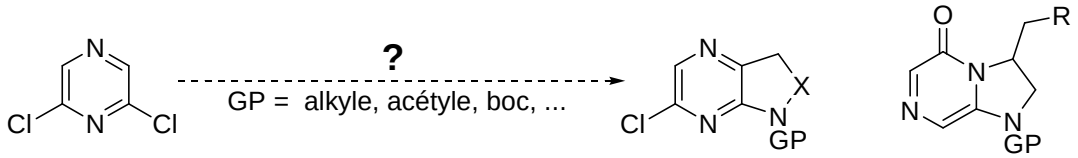
  Or les produits d'addition **X-38** et **X-39** n'ayant été obtenus qu'en faibles quantités, et

sachant que les cyclisations radicalaires pour former des cycles à 7 chaînons ne sont pas parmi les plus faciles, nous avons préféré trouver une autre approche.

- La seconde possibilité est de préparer à partir de **X-28** l'oléfine **X-40** comportant une chaîne rallongée. Un premier essai non optimisé a permis d'obtenir l'oléfine **X-40** avec un rendement limité de 54%, probablement à cause de la très faible solubilité du départ **X-28** dans le solvant utilisé. Par manque de temps, nous n'avons pu aller plus loin et les étapes suivantes restent à réaliser, à savoir l'addition intermoléculaire pour donner le xanthate **X-41**, suivie de la cyclisation pour finalement donner le tétrahydropyrimidoazépinone **37**. Ces deux étapes peuvent d'ailleurs *a priori* être réalisées selon une procédure « one-pot »[292].

## Ouverture sur les pyrazines et les triazines

Il reste un certain nombre de noyaux qui n'ont pas été traités, en particulier les pyrazines pour les noyaux bis-azotés, ainsi que les triazines pour les noyaux tri-azotés. Au vu des bons résultats sur les pyrimidines, on peut légitimement penser que la méthode pourrait s'appliquer aux pyrazines, par exemple au départ de la 2,6-dichloropyrazine **38**, pour conduire aux dihydropyrrolopyrazines **39**, aux dihydropyrrolopyrazinones **40** et aux dihydroimidazopyrazinones **41**.




**38**
2,6-dichloropyrazine

**39** X = $CH_2$
**40** X = CO

**41**

***Schéma X-21*** *: Applications potentielles à la synthèse de dihydropyrrolopyrazines* **39***, de dihydropyrrolopyrazinones* **40** *et de dihydroimidazopyrazinones* **41**

# Conclusion générale

# Conclusion générale

Au cours des dernières années, une grande partie des efforts de recherche menés au laboratoire a concerné le développement de la chimie radicalaire des xanthates. Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent dans cette lignée, avec pour principal centre d'intérêt la synthèse de composés hétéro-aromatiques par cyclisation radicalaire aromatique.

Nous nous sommes d'abord intéressés à une nouvelle approche radicalaire de noyaux oxindoles fonctionnalisés (chapitre IV). Le but était de développer une méthode la plus économique possible, applicable sur de larges échelles et limitant au maximum les étapes de purification. Cette approche, s'appuyant sur l'utilisation d'anilines et d'un groupe protecteur méthylphtalimide, nous a permis d'accéder à un certain nombre d'oxindoles *(cf.* schéma 1). Des limitations subsistent, à la fois au niveau du choix des substats de départ, mais aussi au niveau du protocole de déprotection, qui n'a donné que des rendements modérés. Cependant il s'est averé que la limitation majeure de cette approche est la relative sensibilité des deux protons du méthylphtalimide aux conditions radicalaires, entraînant une déprotection prématurée de ce groupe. Or celui-ci a deux rôles clés, à la fois la protection de l'azote, mais aussi l'orientation de la chaîne du xanthate en positon *s-trans* lors de l'étape clé de cyclisation. Dans ces conditions, les travaux sur ce sujet n'ont donc pas été poursuivis.

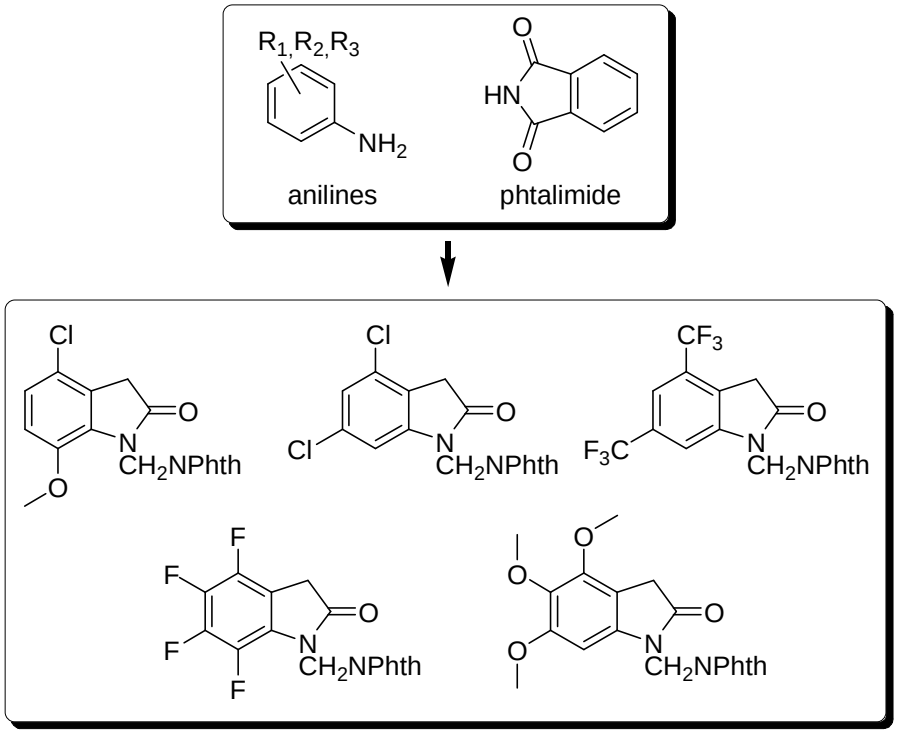



***Schéma 1** : Quelques exemples d'oxindoles fonctionnalisés obtenus par chimie radicalaire des xanthates*

Nous nous sommes enfin intéressés à de nouvelles cyclisations radicalaires de xanthates sur des noyaux hétéro-aromatiques mono- et bis-azotés (chapitre VII à X). Ces travaux découlent de ceux précédemment développés au laboratoire par le docteur El Qacemi (chapitre VI). Notre objectif consistait à valider – ou infirmer – la possibilité d'extension de la méthodologie de cyclisation radicalaire aromatique dans chacun des cas suivants :

- Extension à d'autres pyridines fonctionnalisées (pentachloropyridine : chapitre VII et pentafluoropyridine : chapitre VIII) ?
- Extension à des hétérocycles aromatiques poly-azotés (3,6-dichloropyridazine : chapitre IX et 2,4,6-trichloropyrimidine : chapitre X) ?
- Extension de la réaction de cyclisation radicalaire sur azote aromatique à d'autres pyridines et d'autres noyaux aromatiques poly-azotés ?

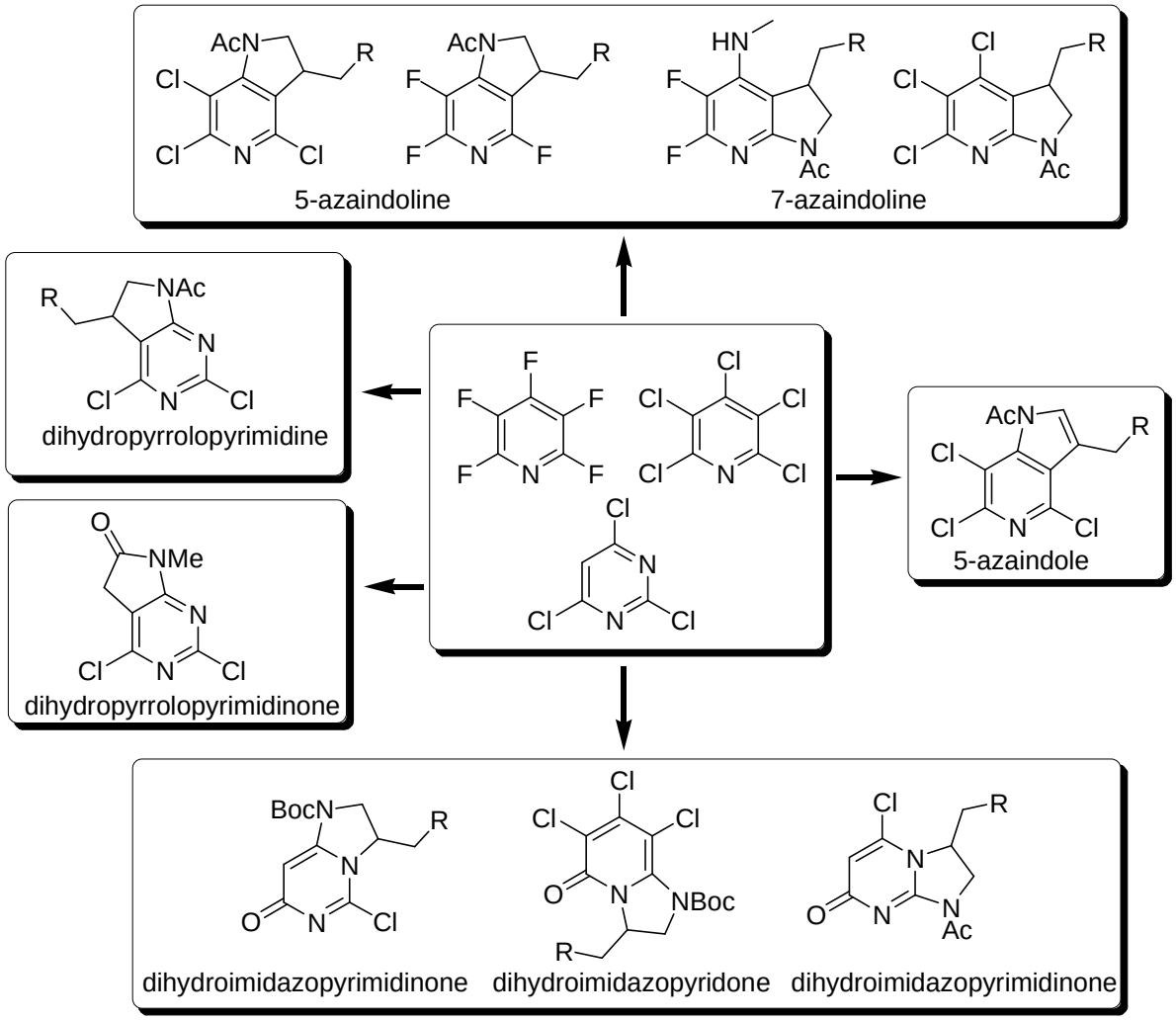



***Schéma 2*** *: Nouvelles applications de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse d'hétérocycles azotés*

À l'exception, *jusqu'à preuve du contraire*, de la 3,6-dichloropyridazine, nous avons pu montré que la méthodologie de cyclisation par chimie radicalaire des xanthates était bien applicable dans chacun de ces cas. Nous avons aussi montré que la cyclisation radicalaire sur azote aromatique était possible dans chacun des cas étudiés (pentachloropyridine, pyrimidine), à l'exception faite des pentafluoropyridines. Nous avons en particulier pu mettre en avant un mécanisme original de cyclisation radicalaire impliquant une fragmentation homolytique d'une liaison carbone-fluor, qui, à notre connaissance, n'a jamais été clairement reporté dans la littérature auparavant.

Enfin, nous avons pu grâce à cette méthodologie synthétiser un certain nombre de structures d'intérêt, qui sont résumées ci-dessus *(cf.* schéma 2), au rang desquelles : des polychlorées et polyfluorées 5-azaindolines et 7-azaindolines, des chloro-5-azaindoles, des dihydropyrrolopyrimidines et dihydropyrrolopyrimidinones, des dihydroimidazopyrimidinones et des pyridones. Toutes ces structures portent un certain nombre de chlores ou de fluors, permettant à priori de nombreuses fonctionnalisations supplémentaires, ce qui renforçe encore plus leur attrait en chimie médicinale.

# Références bibliographiques

# Références bibliographiques


(1) Gomberg, M. *Journal of the American Chemical Society* **1900**, *22*, 757-771.
(2) Gomberg, M. *Journal of the American Chemical Society* **1898**, *20*, 773-780.
(3) Lankamp, H.; Nauta, W. T.; MacLean, C. *Tetrahedron Letters* **1968**, *9*, 249-254.
(4) McBride, J. M. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2009-2022.
(5) Skinner, K. J.; Hochster, H. S.; McBride, J. M. *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, 4301-4306.
(6) Kharasch, M. S.; Mayo, F. R. *Journal of the American Chemical Society* **1933**, *55*, 2468-2496.
(7) Kharasch, M. S.; Margolis, E. T.; Mayo, F. R. *The Journal of Organic Chemistry* **1936**, *01*, 393-404.
(8) Mayo, F. R. *Journal of Chemical Education* **1986**, *63*, 97.
(9) Waters, W. *The Chemistry of Free Radicals*; Clarendon Press, Oxford, 1946.
(10) Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford Chemistry Masters; Oxford University Press, 2003.
(11) Renaud, P.; Sibi, M. *Radical in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, 2001.
(12) Curran, D. Dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press, Oxford, 1991; Vol. 4, p. 715-830.
(13) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon bonds*; Pergamon Press, Oxford, 1986.
(14) Motherwell, W.; Crich, D. *Free radical Chain Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press Ltd, London, 1992.
(15) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, *1988*, 417-439.
(16) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, *1988*, 489-513.
(17) Luo, Y. *Comprehensive handbook of chemical bond energies*; CRC Press, 2007.
(18) Baguley, P. A.; Walton, J. C. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 3072-3082.
(19) Sharp, L. A.; Zard, S. Z. *Organic Letters* **2006**, *8*, 831-834.
(20) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939.
(21) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901-3924.
(22) Barton, D. H. R. *Half a Century of Free Radical Chemistry*; Cambridge University Press, 1993.
(23) Zwanenburg, J.; Klunder, A. J. H.; Zhu, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5099-5116.
(24) Terashima, S.; Katoh, T.; Kirihara, M.; Yoshino, T.; Tamura, O.; Ikeuchi, F.; Nakatani, K.; Matsuda, F.; Yamada, K.; Gomi, K.; Ashizawa, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6259-6270.
(25) Moon, K. S.; Kuh, S. E.; Kim, D. S. *Geosystem Eng.* **2000**, *3*, 30-34.
(26) Zeise, W. *Schweigger J. Chem. Phys.* **1822**, *35*, 173.
(27) Zeise, W. *Schweigger J. Chem. Phys.* **1822**, *36*, 1.
(28) Zeise, W. C. J. *Ann. Pharm.* **1835**, *16*, 178-181.
(29) Tschugaeff, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3332-3335.
(30) Nace, H. Dans *Organic Reactions*; Wiley, 1962; Vol. 12, p. 57.
(31) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585.
(32) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 15-31.
(33) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609-2645.
(34) Boivin, J.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 5874-5876.
(35) Boivin, J.; Henriet, E.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 2763-2766.
(36) Boivin, J.; Henriet, E. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 5171-5174.

(37) Fauré Tromeur, M. Nouvelles réactions des xanthates s-propargyliques : Récentes applications. Thèse, Université Paris 06, 1999.
(38) Dinizo, S. E.; Freerksen, R. W.; Pabst, W. E.; Watt, D. S. *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, *41*, 2846-2849.
(39) Bergeot, O.; Corsi, C.; Qacemi, M. E.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 278-290.
(40) de Greef, M.; Zard, S. Z. *Organic Letters* **2007**, *9*, 1773-1776.
(41) El Qacemi, M. Nouvelles réactions radicalaires. Application à la synthèse d'hétérocycles azotés., Ecole Polytechnique: Ecole Polytechnique, 2005.
(42) Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 0382-0386.
(43) Maslak, V.; Čeković, Ž.; Saičić, R. N. *Synlett* **1998**, *1998*, 1435-1437.
(44) Tanaka, K.; Tamura, N.; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1980**, 595-598.
(45) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 0387-0389.
(46) Gagosz, F.; Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Organic Letters* **2002**, *4*, 2707-2709.
(47) Zard, S. Z.; Bouhadir, G.; Legrand, N.; Quiclet-Sire, B. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 277-280.
(48) Thang, S. H.; Chong, (. K.; Mayadunne, R. T. A.; Moad, G.; Rizzardo, E. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 2435-2438.
(49) Hückel, W.; Tappe, W.; Legutke, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1940**, *543*, 191-230.
(50) DePuy, C. H.; King, R. W. *Chemical Reviews* **1960**, *60*, 431-457.
(51) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Lobberding, A.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 646-647.
(52) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329-2338.
(53) Barton, D. H. R.; Doo Ok, J.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 3991-3994.
(54) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Synthesis* **1981**, *1981*, 743-745.
(55) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 774-775.
(56) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1603-1611.
(57) Chochrek, P.; Wicha, J. *Organic Letters* **2006**, *8*, 2551-2553.
(58) Robins, M. J.; Wilson, J. S.; Hansske, F. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, *105*, 4059-4065.
(59) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672-685.
(60) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **1999**, *153*, 137.
(61) Zard, S. Z. Dans *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Éd.; Wiley-VCH, 2001; Vol. 1, p. 90-108.
(62) Zard, S. Z.; Quiclet-Sire, B. Dans *Radicals in Synthesis II*; Gansäuer, A., Éd.; Springer-Verlag: Berlin/Heidelberg, 2006; Vol. 264, p. 201-236.
(63) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002-6016.
(64) Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 205.
(65) Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Organic Letters* **2001**, *3*, 1069-1071.
(66) Denieul, M.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **1996**, 2511.
(67) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Organic Letters* **2003**, *5*, 2655-2657.
(68) Denieul, M.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 5495-5498.
(69) de Greef, M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7781-7791.
(70) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Organic Letters* **2008**, *10*, 3279-3282.
(71) Zard, S. Z.; Legrand, N.; Quiclet-Sire, B. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 9815-9818.
(72) Zard, S. Z.; Lopez-Ruiz, H. *Chemical Communications* **2001**, 2618-2619.
(73) Bacque, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2312-2313.
(74) Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 1719-1722.
(75) Boiteau, L.; Boivin, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2087-

2098.
(76) Udding, J. H.; Giesselink, J. P. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 6671-6682.
(77) Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Organic Letters* **2003**, *5*, 325-328.
(78) D. Bachi, M.; De Mesmaeker, A.; Mesmaeker, N. S. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 2637-2640.
(79) Boiteau, L.; Boivin, J.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 1128-1131.
(80) Ly, T.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 2533-2536.
(81) Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 4631-4634.
(82) Qacemi, M. E.; Ricard, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2006**, 4422.
(83) Guindeuil, S.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2006**, 665.
(84) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 1759-1762.
(85) Petit, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5148.
(86) Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S. Z. *Organic Letters* **2009**, *11*, 3554-3557.
(87) Lebreux, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Organic Letters* **2009**, *11*, 2844-2847.
(88) Charrier, N. Nouvelles réactions d'allylation radicalaire., Ecole Polytechnique, 2008.
(89) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 731-733.
(90) Guindeuil, S. Etudes de nouvelles réactions radicalaires. Application à la synthèse de systèmes polycycliques., Ecole Polytechnique: Ecole Polytechnique, 2006.
(91) Vargas, A. C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Organic Letters* **2003**, *5*, 3717-3719.
(92) Biechy, A.; Hachisu, S.; Quiclet-Sire, B.; Ricard, L.; Zard, S. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1458-1460.
(93) Biechy, A.; Zard, S. Z. *Organic Letters* **2009**, *11*, 2800-2803.
(94) Tokhtabaeva, G.; Sheichenko, V.; Yartseva, I.; Tolkachev, O. *Khim. Prir. Soedin.* **1987**, 727.
(95) Gobunova, G.; Sheichenko, V.; Tolkachev, O. *Khim. Prir. Soedin.* **1984**, 800.
(96) Bastida, J.; Codina, C.; Peeters, P.; Rubiralta, M.; Orozco, M.; Luque, F. J.; Chhabra, S. C. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1291-1293.
(97) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 5877-5880.
(98) Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, *2002*, 0811-0813.
(99) Ollivier, C.; Renaud, P. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 6496-6497.
(100) Corbet, M.; Ferjančić, Z.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Organic Letters* **2008**, *10*, 3579-3582.
(101) Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chemical Reviews* **2000**, *100*, 3205-3220.
(102) Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 2864-2866.
(103) Bertrand, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1943-1946.
(104) Charrier, N.; Gravestock, D.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6520-6523.
(105) Charrier, N.; Zard, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9443-9446.
(106) Charrier, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 8898-8899.
(107) Boutillier, P. Nouvelles voies d'accès à des hétérocycles oxygénés et soufrés par la chimie radicalaire des xanthates. Equivalents synthétiques de radicaux alcynyles et propargyles., Ecole Polytechnique: Ecole Polytechnique, 2001.
(108) Lusinchi, M.; Stanbury, T. V.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 1532-1533.
(109) Boivin, J.; Boutillier, P.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 2529-2532.
(110) Boutillier, P.; Quiclet-Sire, B.; Zafar, S. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1649-1665.
(111) Quiclet-Sire, B.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2003**, 1408.
(112) Edmondson, S.; Danishefsky, S. J.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N. *Journal of the American*

*Chemical Society* **1999**, *121*, 2147-2155.
(113) Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *41*, 2588-2603.
(114) Wood, E. R.; Kuyper, L.; Petrov, K. G.; Hunter III, R. N.; Harris, P. A.; Lackey, K. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 953-957.
(115) Masamune, H.; Cheng, J. B.; Cooper, K.; Eggier, J. F.; Marfat, A.; Marshall, S. C.; Shirley, J. T.; Tickner, J. E.; Umland, J. P.; Vazquez, E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1995**, *5*, 1965-1968.
(116) Robinson, R. P.; Reiter, L. A.; Barth, W. E.; Campeta, A. M.; Cooper, K.; Cronin, B. J.; Destito, R.; Donahue, K. M.; Falkner, F. C.; Fiese, E. F.; Johnson, D. L.; Kuperman, A. V.; Liston, T. E.; Malloy, D.; Martin, J. J.; Mitchell, D. Y.; Rusek, F. W.; Shamblin, S. L.; Wright, C. F. *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, *39*, 10-18.
(117) Gurjar, M. K.; Murugaiah, A. M. S.; Reddy, D. S.; Chorghade, M. S. *Organic Process Research & Development* **2003**, *7*, 309-312.
(118) Roth, G. J.; Heckel, A.; Colbatzky, F.; Handschuh, S.; Kley, J.; Lehmann-Lintz, T.; Lotz, R.; Tontsch-Grunt, U.; Walter, R.; Hilberg, F. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 4466-4480.
(119) Wenkert, E.; Bringi, N. V. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80*, 5575-5576.
(120) Sundberg, R. Dans *Indoles*; Academic Press Ltd, London, 1996; p. 17, 152-154.
(121) Crestini, C.; Saladino, R. *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry* **1994**, *24*, 2835.
(122) Milcent, R.; Chau, F. *Chimie organique hétérocyclique: structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels*; L'Editeur : EDP Sciences, 2003.
(123) Kawasaki, T.; Shinada, M.; Kamimura, D.; Ohzono, M.; Ogawa, A. *Chemical Communications* **2006**, 420-422.
(124) Vazquez, E.; Payack, J. F. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 6549-6550.
(125) Brailsford, J. A.; Lauchli, R.; Shea, K. J. *Organic Letters* **2009**, *11*, 5330-5333.
(126) Movassaghi, M.; Schmidt, M. A.; Ashenhurst, J. A. *Organic Letters* **2008**, *10*, 4009-4012.
(127) Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chemical Reviews* **1992**, *92*, 919-934.
(128) Linton, E. C.; Kozlowski, M. C. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 16162-16163.
(129) Cravotto, G.; Giovenzana, G. B.; Pilati, T.; Sisti, M.; Palmisano, G. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 8447-8453.
(130) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Takenaka, S. *Chem. Lett.* **1986**, 973-976.
(131) Yoo, E. J.; Chang, S. *Organic Letters* **2008**, *10*, 1163-1166.
(132) Hinsberg, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 110-118.
(133) Hinsberg, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, *25*, 2545-2547.
(134) Hinsberg, O.; Rosenzweig, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 3253-3258.
(135) Hinsberg, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 1367-1373.
(136) Burton, H. *J. Chem. Soc.* **1932**, 546.
(137) Brunner, K. *Monatshefte fur Chemie* **1896**, *17*, 479-490.
(138) Hermecz, I.; Sánta-Csutor, A.; Gönczi, C.; Héja, G.; Csikós, É.; Simon, K.; Smelkó-Esek, Á.; Podányi, B. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1401-1409.
(139) Guillonneau, L. Etudes des voies de synthèse du SSR149415, Université Bordeaux 01, 2007.
(140) Mao, Z.; Baldwin, S. W. *Organic Letters* **2004**, *6*, 2425-2428.
(141) Duguet, N.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Organic Letters* **2009**, *11*, 3858-3861.
(142) Gassman, P. G.; Gruetzmacher, G.; Van Bergen, T. J. *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, 5512-5517.
(143) Gassman, P. G.; Van Bergen, T. J. *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, 5508-5512.

(144) Xie, J.; Sun, J.; Zhang, G.; Houghten, R. A.; Yu, Y. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2007**, *9*, 566-568.
(145) Kametani, T.; Ohsawa, T.; Ihara, M. *HETEROCYCLES* **1980**, *14*, 277.
(146) Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691-1692.
(147) Poondra, R. R.; Turner, N. J. *Organic Letters* **2005**, *7*, 863-866.
(148) Bonnaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Organic Letters* **2006**, *8*, 4351-4354.
(149) Stollé, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, *46*, 3915-3916.
(150) Stollé, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 2120-2122.
(151) Stollé, R.; Bergdoll, R.; Luther, M.; Auerhahn, A.; Wacker, W. *J. Prakt. Chem.* **1922**, *105*, 137-148.
(152) Stollé, R.; Bergdoll, R.; Luther, M.; Auerhahn, A.; Wacker, W. *J. Prakt. Chem.* **1930**, *128*, 1-43.
(153) Sumpter, W. C. *Chemical Reviews* **1944**, *34*, 393-434.
(154) Sumpter, W. C. *Chemical Reviews* **1945**, *37*, 443-479.
(155) Julian, P. L.; Pikl, J. *Journal of the American Chemical Society* **1935**, *57*, 563-566.
(156) Rutenberg, M.; Horning, E. *Organic Syntheses* **1963**, *4*, 620.
(157) Beckett, A. H.; Daisley, R. W.; Walker, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6093-6109.
(158) Ben-Ishai, D.; Peled, N.; Sataty, I. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 569-572.
(159) Ly, T.; Laso, N. M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4889-4898.
(160) Acemoglu, M.; Allmendinger, T.; Calienni, J.; Cercus, J.; Loiseleur, O.; Sedelmeier, G. H.; Xu, D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11571-11586.
(161) Shaughnessy, K. H.; Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 6546-6553.
(162) Lee, S.; Hartwig, J. F. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 3402-3415.
(163) Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 12084-12085.
(164) Ueda, S.; Okada, T.; Nagasawa, H. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 2462-2464.
(165) Pinto, A.; Neuville, L.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Organic Letters* **2006**, *8*, 4927-4930.
(166) Perry, A.; Taylor, R. J. *Chemical Communications* **2009**, 3249-3251.
(167) Klein, J. E. M. N.; Perry, A.; Pugh, D. S.; Taylor, R. J. K. *Organic Letters* **2010**, *12*, 3446-3449.
(168) Jia, Y.; Kündig, E. P. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 1636-1639.
(169) Pummerer, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 2282-2291.
(170) Smith, L. H. S.; Coote, S. C.; Sneddon, H. F.; Procter, D. J. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, n/a-n/a.
(171) Feldman, K. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5003-5034.
(172) Bur, S. K.; Padwa, A. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 2401-2432.
(173) Kuethe, J. T.; Cochran, J. E.; Padwa, A. *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*, 7082-7083.
(174) Padwa, A.; Kuethe, J. T. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 4256-4268.
(175) McAllister, L. A.; Brand, S.; de Gentile, R.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2003**, 2380.
(176) McAllister, L. A.; Turner, K. L.; Brand, S.; Stefaniak, M.; Procter, D. J. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 6497-6507.
(177) Wright, C.; Shulkind, M.; Jones, K.; Thompson, M. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 6389-6390.
(178) Bowman, W. R.; Heaney, H.; Jordan, B. M. *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 6657-6660.
(179) Murphy, J. A.; Tripoli, R.; Khan, T. A.; Mali, U. W. *Organic Letters* **2005**, *7*, 3287-3289.
(180) Leroi, C.; Bertin, D.; Dufils, P.; Gigmes, D.; Marque, S.; Tordo, P.; Couturier, J.; Guerret, O.; Ciufolini, M. A. *Organic Letters* **2003**, *5*, 4943-4945.
(181) Teichert, A.; Jantos, K.; Harms, K.; Studer, A. *Organic Letters* **2004**, *6*, 3477-3480.

(182) Jones, K.; McCarthy, C. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 2657-2660.
(183) Jones, K.; Wilkinson, J.; Ewin, R. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 7673-7676.
(184) Cabri, W.; Candiani, I.; Colombo, M.; Franzoi, L.; Bedeschi, A. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 949-952.
(185) Miura, T.; Toyoshima, T.; Takahashi, Y.; Murakami, M. *Organic Letters* **2009**, *11*, 2141-2143.
(186) Cantagrel, G.; de Carné-Carnavalet, B.; Meyer, C.; Cossy, J. *Organic Letters* **2009**, *11*, 4262-4265.
(187) Yasui, Y.; Kamisaki, H.; Takemoto, Y. *Organic Letters* **2008**, *10*, 3303-3306.
(188) Reddy, V. J.; Douglas, C. J. *Organic Letters* **2010**, *12*, 952-955.
(189) Guram, A. S.; Buchwald, S. L. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 7901-7902.
(190) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 5969-5970.
(191) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348-1350.
(192) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 3609-3612.
(193) Buchwald, S. L.; Jiang, L. Dans *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2008.
(194) Winstead, M. B.; Heine, H. W. *Journal of the American Chemical Society* **1955**, *77*, 1913-1914.
(195) Heine, H. W.; Winstead, M. B.; Blair, R. P. *Journal of the American Chemical Society* **1956**, *78*, 672-674.
(196) Bacque, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Organic Letters* **2005**, *7*, 3817-3820.
(197) Motawia, M. S.; Wengel, J.; Abdel-Megid, A. E.; Pedersen, E. B. *Synthesis* **1989**, *1989*, 384-387.
(198) Durette, P. L.; Meitzner, E. P.; Shen, T. Y. *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 4013-4016.
(199) Kamiya, T.; Hashimoto, M.; Nakaguchi, O.; Oku, T. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 323-328.
(200) Kanie, O.; Crawley, S. C.; Palcic, M. M.; Hindsgaul, O. *Carbohydrate Research* **1993**, *243*, 139-164.
(201) Daluge, S.; Vince, R. *The Journal of Organic Chemistry* **1978**, *43*, 2311-2320.
(202) Khan, M. N. *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*, 4536-4541.
(203) Smith, A. L.; Hwang, C. K.; Pitsinos, E.; Scarlato, G. R.; Nicolaou, K. C. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 3134-3136.
(204) Schumann, I.; Boissonnas, R. A. *Helvetica Chimica Acta* **1952**, *35*, 2235-2237.
(205) Lee, H.; Schwartz, D. A.; Harris, J. F.; Carver, J. P.; Krepinsky, J. J. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 1912-1918.
(206) Osby, J. O.; Martin, M. G.; Ganem, B. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 2093-2096.
(207) Dasgupta, F.; Garegg, P. J. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **1988**, *7*, 701.
(208) Okada, K.; Tanino, H.; Hashizume, K.; Mizuno, M.; Kakoi, H.; Inoue, S.; Blount, J. F. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 4403-4406.
(209) Inoue, S.; Okada, K.; Tanino, H.; Hashizume, K.; Kakoi, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2729-2752.
(210) Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Grifantini, M.; Martelli, S. *Journal of Medicinal Chemistry* **1982**, *25*, 1258-1261.
(211) Mérour, J.; Joseph, B. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 471-506.
(212) Yakhontov, L. N.; Azimov, V. A.; Lapan, E. I. *Tetrahedron Letters* **1969**, *10*, 1909-1912.
(213) Turner, J. A. *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 3401-3408.
(214) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Adams, H. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 8919-8922.
(215) Devillers, I.; Pevet, I.; Jacobelli, H.; Durand, C.; Fasquelle, V.; Puaud, J.; Gaudillière, B.;

Idrissi, M.; Moreau, F.; Wrigglesworth, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 3303-3306.
(216) Davies, A. J.; Brands, K. M.; Cowden, C. J.; Dolling, U.; Lieberman, D. R. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 1721-1724.
(217) Sánchez, A.; Núñez, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 8343-8346.
(218) Johnston, J. N.; Plotkin, M. A.; Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N. *Organic Letters* **2001**, *3*, 1009-1011.
(219) Srinivasan, J. M.; Burks, H. E.; Smith, C. R.; Viswanathan, R.; Johnston, J. N. *Synthesis* **2005**, *2005*, 330-333.
(220) Leroi, C.; Bertin, D.; Dufils, P.; Gigmes, D.; Marque, S.; Tordo, P.; Couturier, J.; Guerret, O.; Ciufolini, M. A. *Organic Letters* **2003**, *5*, 4943-4945.
(221) Leuckart, R. *J. Prakt. Chem.* **1889**, *41*, 179-224.
(222) Tournier, L. Nouvelles applications de la chimie radicalaire des xanthates : Synthèse de molécules organofluorées, de cyanodiènes et δ-lactones insaturées, et d'hétérocycles variés., Ecole Polytechnique: Ecole Polytechnique, 2005.
(223) Tournier, L.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 971-973.
(224) Möhrle, H.; Dwuletzki, H. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3600-3606.
(225) Taylor, E. C.; Macor, J. E.; Pont, J. L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5145-5158.
(226) Taylor, E. C.; Warner, J. C.; Pont, J. L. *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 800-803.
(227) Taylor, E. C.; Pont, J. L. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 379-382.
(228) Stolle, W. A. W.; Marcelis, A. T. M.; Koetsier, A.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6511-6518.
(229) Fayol, A.; Zhu, J. *Organic Letters* **2005**, *7*, 239-242.
(230) Leslie, M. *The Journal of Cell Biology* **2009**, *185*, 178-178.
(231) Choi, H.; Wang, Z.; Richmond, W.; He, X.; Yang, K.; Jiang, T.; Sim, T.; Karanewsky, D.; Gu, X.; Zhou, V. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 2173-2176.
(232) Gangjee, A.; Yu, J.; McGuire, J. J.; Cody, V.; Galitsky, N.; Kisliuk, R. L.; Queener, S. F. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43*, 3837-3851.
(233) Kempson, J.; Pitts, W. J.; Barbosa, J.; Guo, J.; Omotoso, O.; Watson, A.; Stebbins, K.; Starling, G. C.; Dodd, J. H.; Barrish, J. C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*, 1829-1833.
(234) Holman, M. A.; Williamson, N. M.; Ward, A. D. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 368-374.
(235) El Kaim, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Organic Letters* **2008**, *10*, 3417-3419.
(236) Hill, M.; Movassaghi, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6836-6844.
(237) Pinner, A.; Klein, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 1889-1897.
(238) Pinner, A.; Klein, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1878**, *11*, 1475-1487.
(239) Pinner, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 1643-1655.
(240) Roger, R.; Neilson, D. G. *Chemical Reviews* **1961**, *61*, 179-211.
(241) G. Viehe, H.; Bouillon, J.; Bouillon, V.; Wynants, C.; Janousek, Z. *HETEROCYCLES* **1994**, *37*, 915.
(242) Takahata, H.; Nakajima, T.; Yamazaki, T. *Synthesis* **1983**, *1983*, 226-228.
(243) Yamazaki, T.; Takahata, H.; Suzuki, T. *HETEROCYCLES* **1985**, *23*, 2213.
(244) Kiselyov, A. S. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 1177-1179.
(245) Sonoda, M.; Kouriyama, N.; Tomioka, Y.; Yamazaki, M. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1986**, *34*, 886-892.
(246) Boger, D. L.; Kochanny, M. J. *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 4950-4955.
(247) Sun, L. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**, *12*, 2153-2157.
(248) Nesbitt, P.; Sykes, P. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3057-3062.
(249) Koyama, Y.; Awaya, A.; Ishikawa, N.; Fujita, S.; Tomino, I.; Yokoyama, K.; Araki, S.;

Takesue, M.; Kato, K.; Ishiguro, M.; Kitahara, T.; Kihara, N.; Baba, A. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **1997**, *20*, 138-141.
(250) Miwa, T.; Hitaka, T.; Akimoto, H.; Nomura, H. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, *34*, 555-560.
(251) El-Gaby, M. *Il Farmaco* **2002**, *57*, 613-617.
(252) Font, D.; Linden, A.; Heras, M.; Villalgordo, J. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1433-1443.
(253) Gala, D.; DiBenedetto, D. J.; Kugelman, M.; Mitchell, M. B. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 2721-2723.
(254) Saczewski, J.; Brzozowski, Z.; Gdaniec, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5303-5309.
(255) Wang, L.; Huang, Z. *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry* **1997**, *27*, 409.
(256) Jones, R. C. F.; Patel, P.; Hirst, S. C.; Smallridge, M. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6191-6200.
(257) Jones, R. C. F.; Dimopoulos, P.; Coles, S. C.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2331-2342.
(258) Austel, V.; Schmid, S.; Schühle, D.; Steinberger, S.; Zhang, X. *Synthesis* **2005**, *2005*, 3107-3118.
(259) Wamhoff, H.; Lamers, W. *Synthesis* **1993**, *1993*, 111-116.
(260) Yu, C.; Yang, P.; Zhao, M.; Huang, Z. *Synlett* **2006**, *2006*, 1835-1840.
(261) Cholleton, N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 7295-7298.
(262) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2306-2307.
(263) Ly, T.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 2533-2536.
(264) Zard, S. Z. *Organic Letters* **2004**, *6*, 3671-3674.
(265) Hulinska, H.; Budesinsky, M.; Holubek, J.; Matousova, O.; Frycova, H.; Protiva, M. *Collect. Czech. Chem. Commun* **1989**, *54*, 1376-1387.
(266) Qacemi, M. E.; Ricard, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2006**, 4422-4424.
(267) Bratt, J.; Iddon, B.; Mack, A. G.; Suschitzky, H.; Taylor, J. A.; Wakefield, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 648.
(268) Mack, A. G.; Suschitzky, H.; Wakefield, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1682.
(269) Seikel, M. K. *Journal of the American Chemical Society* **1948**, *70*, 3344-3347.
(270) Laev, S. S.; Shteingarts, V. D. *Journal of Fluorine Chemistry* **1998**, *91*, 21-23.
(271) Laev, S. S.; Shteingarts, V. D. *Journal of Fluorine Chemistry* **1999**, *96*, 175-185.
(272) Miller, A. O.; Krasnov, V. I.; Peters, D.; Platonov, V. E.; Miethchen, R. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 3817-3819.
(273) Knapp, S.; Gibson, F. S.; Choe, Y. H. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 5397-5400.
(274) Meijs, G. F.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Polymer Bulletin* **1990**, *24*, 501-505.
(275) Kraus, G. A.; Andersh, B.; Su, Q.; Shi, J. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 1741-1744.
(276) Huval, C. C.; Singleton, D. A. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 3041-3042.
(277) Tanko, J. M.; Sadeghipour, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 159-161.
(278) Kim, S.; Kim, N.; Chung, W.; Cho, C. H. *Synlett* **2001**, *2001*, 0937-0940.
(279) Maddess, M. L.; Mainetti, E.; Harrak, Y.; Brancour, C.; Devin, P.; Dhimane, A.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Chem. Commun.* **2007**, 936.
(280) Struss, J. A.; Sadeghipour, M.; Tanko, J. M. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 2119-2120.
(281) Brooke, G. M. *Journal of Fluorine Chemistry* **1997**, *86*, 1-76.
(282) Walton, J. C.; Studer, A. *Accounts of Chemical Research* **2005**, *38*, 794-802.
(283) Robison, M. M. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80*, 5481-5483.
(284) Gabriel, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 1653-1656.
(285) Gabriel, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 2354-2363.
(286) Gabriel, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 2363-2367.
(287) Robinson, R. A. *Journal of the American Chemical Society* **1947**, *69*, 1939-1942.
(288) Simchen, G.; Krämer, W. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3666-3678.

(289) Reimlinger, H.; Vandewalle, J. J. M.; King, G. S. D.; Lingier, W. R. F.; Merényi, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1918-1933.
(290) Botta, M.; Nicoletti, R.; Saladino, R. *Heterocycles* **1992**, *34*, 729-737.
(291) Font, D.; Linden, A.; Heras, M.; Villalgordo, J. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1433-1443.
(292) Petit, L. Nouvelles réactions radicalaires, Ecole Polytechnique: Ecole Polytechnique, 2010.

# Partie expérimentale

# General experimental methods

## *Physical Data and Spectroscopic Measurements*

**$^{1}$H NMR** spectra were recorded on a BRUKER AM 400 (400 MHz) or on a BRUKER Avance 400 (400 MHz) instruments. 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; quint, quintuplet; sept, septuplet and m, multiplet), integration, assignment (aromatic, ar) and coupling constants (*J* in Hertz, Hz).

**$^{13}$C NMR** spectra were recorded on the same instruments at 100.6 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central peak of deuterochloroform (77.00 ppm). Assignments were obtained using *J*-mod experiments, and when necessary, COSY and HSQC experiments.

**Infrared spectra** (IR) were obtained on a petroleum ether RKIN-ELMER FT 1600 instrument and are reported in terms of frequency of absorption (ν, $cm^{-1}$) using $CaF_2$ cells (solution of the product in $CCl_4$ or nujol).

**Mass spectra** (MS) were obtained on a HEWLETT-PACKARD HP 5989B spectrometer *via* either direct injection or GC/MS coupling with a HEWLETT-PACKARD HP 5890 chromatograph. Ionization was obtained either by electron impact (EI) or chemical ionisation with ammonia (CI, $NH_3$). Mass spectrum data are reported as m/z.

**High Resolution Mass Spectra** (HRMS) were performed on a *J*EOL *J*MS-Gcmate II, GC/MS system spectrometer

## *Chromatography*

**Flash chromatography** was performed using silica gel 60, 40-63 mesh.

**Thin Layer Chromatography** (TLC) was performed on precoated plates of silica gel 60F 254. Visualisation was performed with a UV light then 7-10% ethanolic phosphomolybdic acid solution, anisaldehyde solution, ceric ammonium molybdate solution or vanillin / sulphuric acid followed by heating as developing agents.

- Anisaldehyde solution was prepared in 95% ethanol (950 mL) with *para*-anisaldehyde (26 mL), acetic acid (10.5 mL), concentrated sulphuric acid (35.5 mL) and stored at 4°C.
- Ceric ammonium molybdate was prepared in water (900 mL) with $Ce(SO_4)$.4H2O (4.0 g), $MoNH_4$ (100 g) and concentrated sulfuric acid (100 mL).
- Vanillin solution was prepared in 95% ethanol (960 mL) with vanillin (15.2 g), concentrated sulfuric acid (12 mL) and stored at 4°C.
- KMnO4 solution was prepared in water (300 mL) with $KMnO_4$ (3.0 g), $K_2CO_3$ (20 g) and acetic acid (0.25 mL).
- Phosphomolybdic acid solution was prepared using phosphomolybdic acid hydrate (50 g) in absolute ethanol (1 L).

## *Purification of solvent and reagents*

- Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether ($Et_2O$) were distilled over sodium-benzophenone.
- Dichloromethane (DCM) and dimethylformamide (DMF) were distilled over calcium hydride.
- Dimethylsulfoxide (DMSO) was taken from a brand new bottle and kept on pre-activated 4Å molecular sieves for 4 days prior to use.
- Amines (triethylamine, pyridine, diisopropylamine, diisopropylethylamine, 2,6-lutidine and TMEDA) were distilled over potassium hydroxide.
- Toluene was kept on pre-activated 4 Å molecular sieves.

Other reagents were used as provided by chemical companies, unless otherwise stated.

## *General procedures*

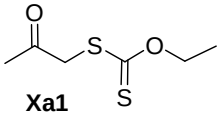
**Recrystallization of potassium *O*-ethylxanthogenate:** Before using, potassium *O*-ethylxanthogenate (150g) was recrystallized in ethanol (800mL). After hot filtration, the solution was slowly cooled to room temperature, then to 0°C. The salt was filtered, washed twice with cold etanol and dried under reduced pressure to afford pale yellow needles (120g, 80%).

## *Nomenclature*

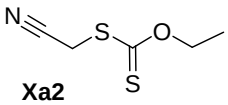
**IUPAC nomenclature** was used for all compounds (determined by Autonom Beilstein). Compounds that are not fully characterized have already been described in the literature.

# Summary of described molecules

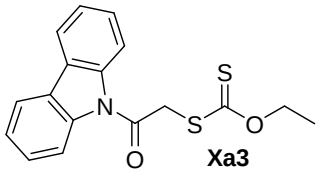
## Xanthate compounds



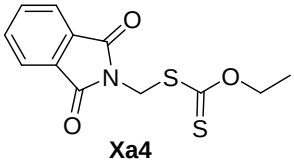
**Xa1**
p. 251



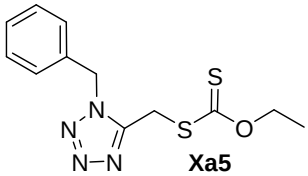
**Xa2**
p. 251



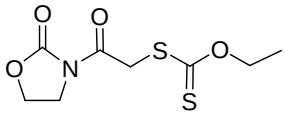
**Xa3**
p. 252



**Xa4**
p. 252

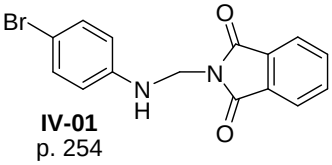


**Xa5**
p. 253

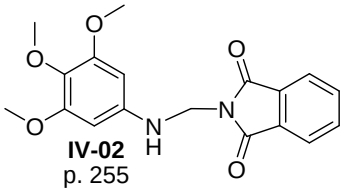


**Xa6**
p. 253

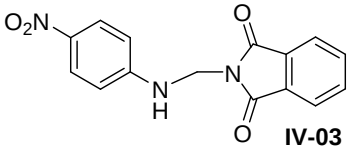
## Chapter IV Oxindole synthesis by radical chemistry



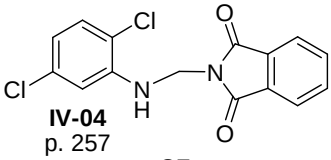
**IV-01**
p. 254



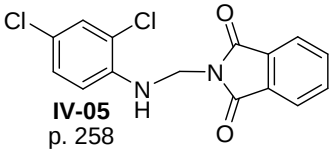
**IV-02**
p. 255



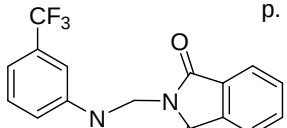
**IV-03**
p. 256



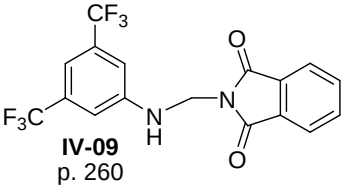
**IV-04**
p. 257



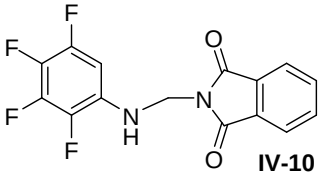
**IV-05**
p. 258



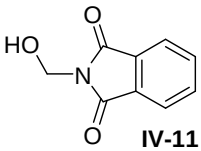
**IV-07**
p. 259



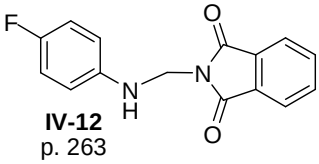
**IV-09**
p. 260



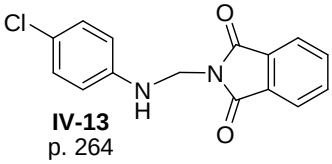
**IV-10**
p. 261



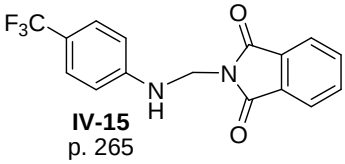
**IV-11**
p. 262



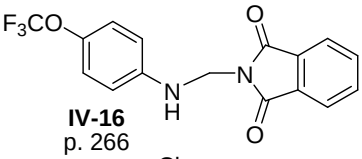
**IV-12**
p. 263



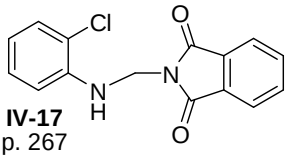
**IV-13**
p. 264



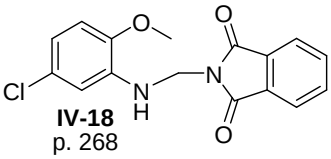
**IV-15**
p. 265



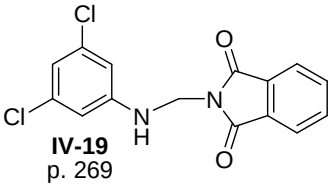
**IV-16**
p. 266



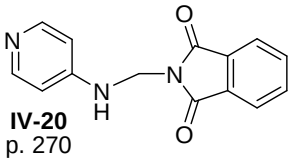
**IV-17**
p. 267



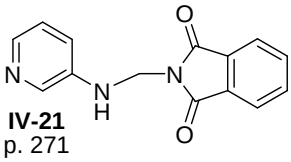
**IV-18**
p. 268



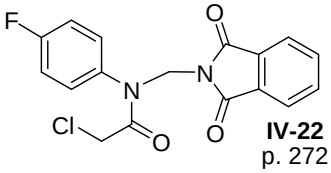
**IV-19**
p. 269

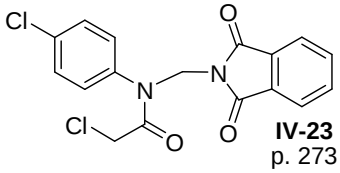


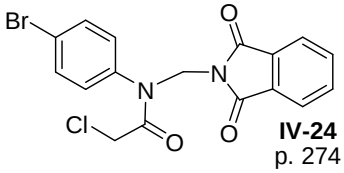
**IV-20**
p. 270

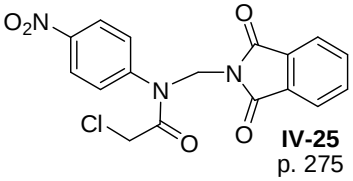


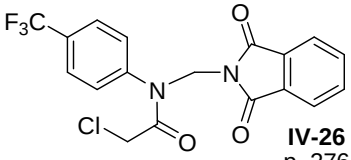
**IV-21**
p. 271

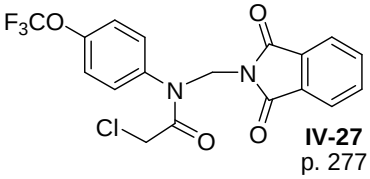

**IV-22**
p. 272

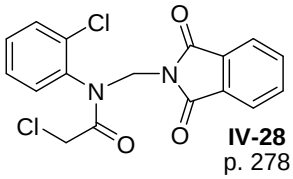

**IV-23**
p. 273

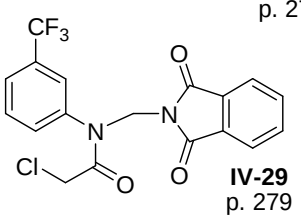

**IV-24**
p. 274

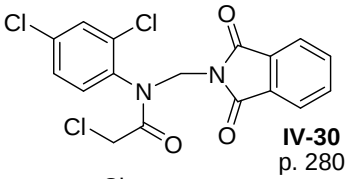

**IV-25**
p. 275

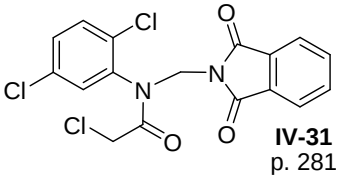

**IV-26**
p. 276

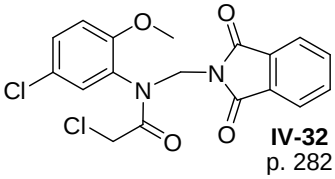

**IV-27**
p. 277

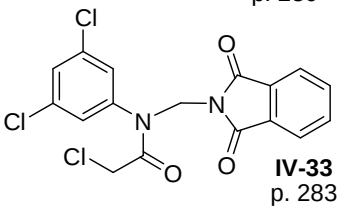

**IV-28**
p. 278

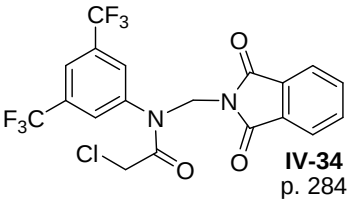

**IV-29**
p. 279

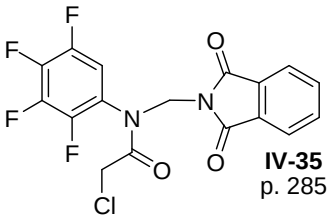

**IV-30**
p. 280

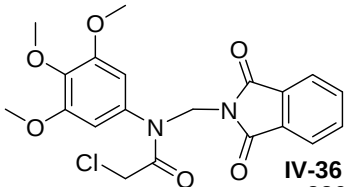

**IV-31**
p. 281

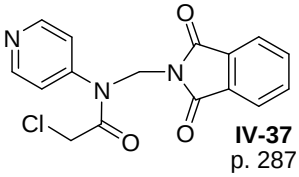

**IV-32**
p. 282

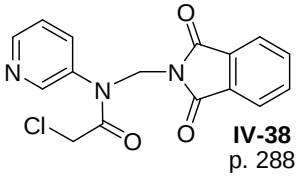

**IV-33**
p. 283

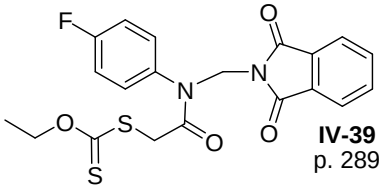

**IV-34**
p. 284

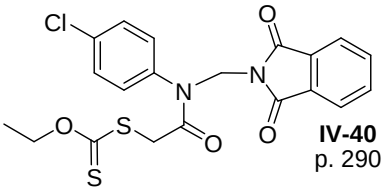

**IV-35**
p. 285

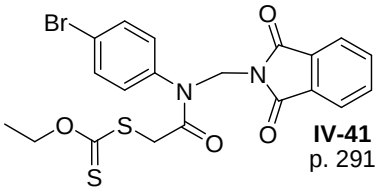

**IV-36**
p. 286

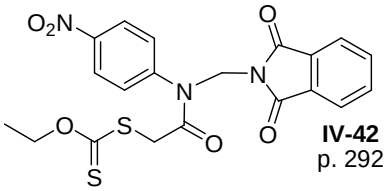

**IV-37**
p. 287

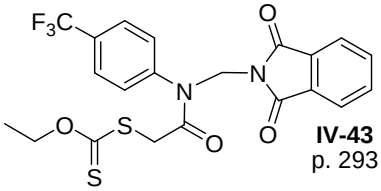

**IV-38**
p. 288

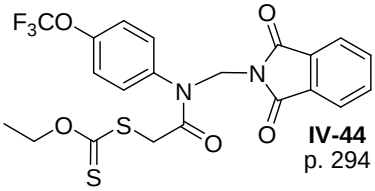

**IV-39**
p. 289

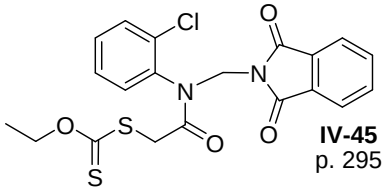

**IV-40**
p. 290

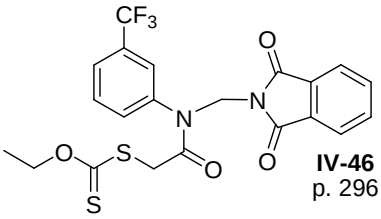

**IV-41**
p. 291


**IV-42**
p. 292

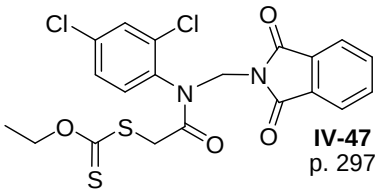

**IV-43**
p. 293


**IV-44**
p. 294

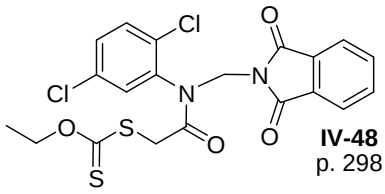

**IV-45**
p. 295



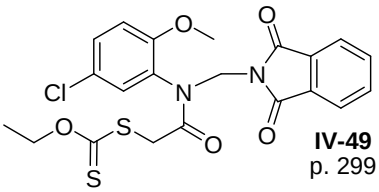
**IV-46**
p. 296



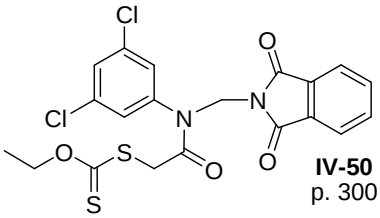
**IV-47**
p. 297



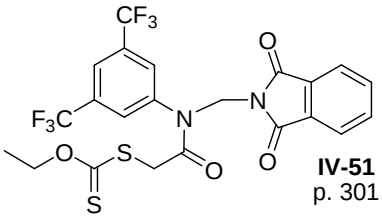
**IV-48**
p. 298



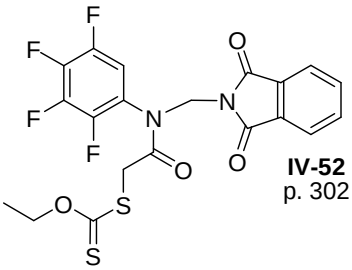
**IV-49**
p. 299



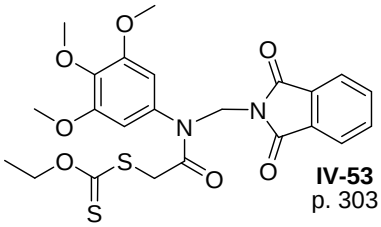
**IV-50**
p. 300



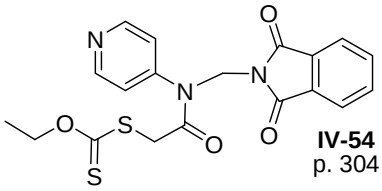
**IV-51**
p. 301



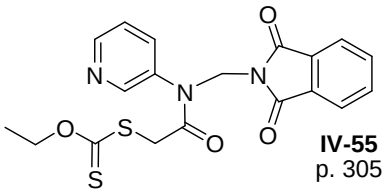
**IV-52**
p. 302



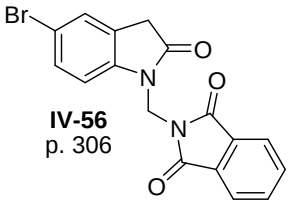
**IV-53**
p. 303



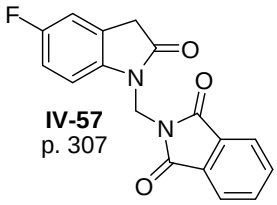
**IV-54**
p. 304



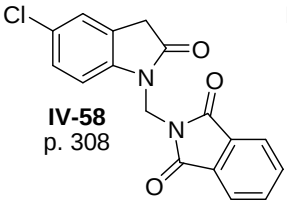
**IV-55**
p. 305



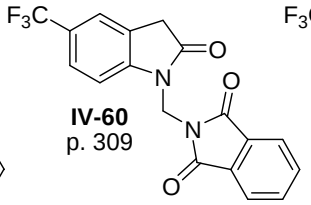
**IV-56**
p. 306



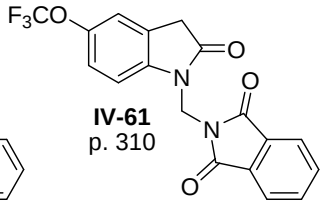
**IV-57**
p. 307



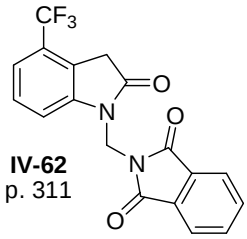
**IV-58**
p. 308



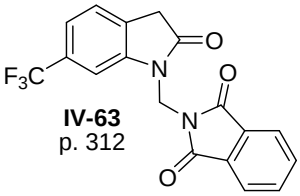
**IV-60**
p. 309



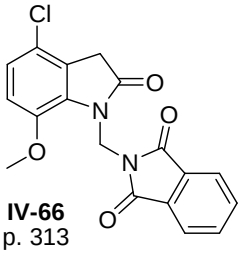
**IV-61**
p. 310



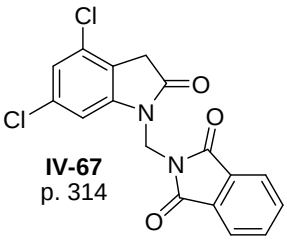
**IV-62**
p. 311



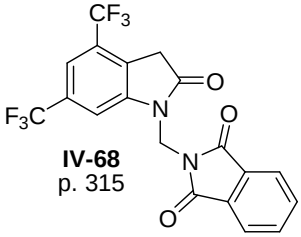
**IV-63**
p. 312



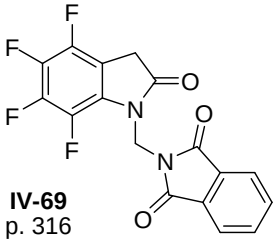
**IV-66**
p. 313



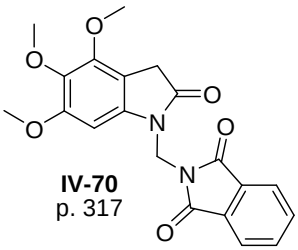
**IV-67**
p. 314



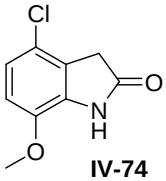
**IV-68**
p. 315



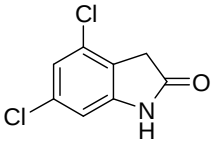
**IV-69**
p. 316



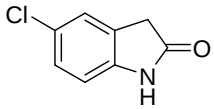
**IV-70**
p. 317



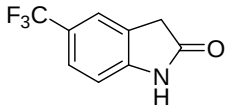
**IV-74**
p. 318



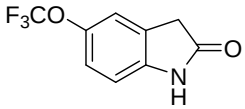
**IV-75**
p. 319



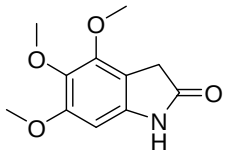
**IV-76**
p. 320



**IV-77**
p. 321

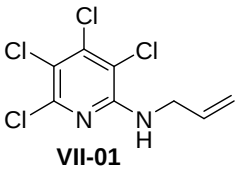


**IV-78**
p. 322

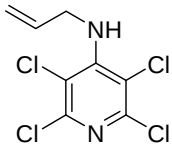


**IV-80**
p. 323

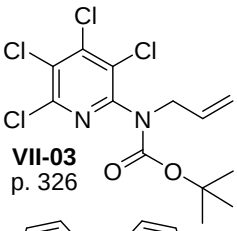
## Chapter VII Synthesis starting from pentachloropyridine



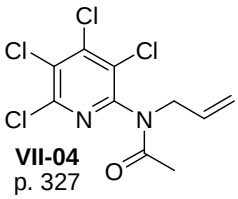
**VII-01**
p. 324



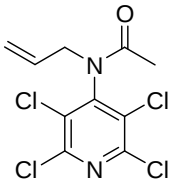
**VII-02**
p. 325



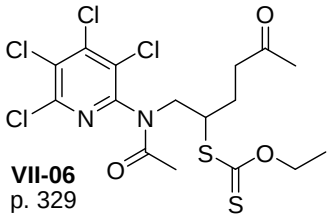
**VII-03**
p. 326



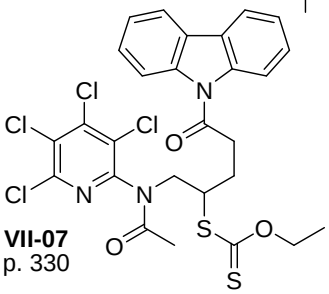
**VII-04**
p. 327



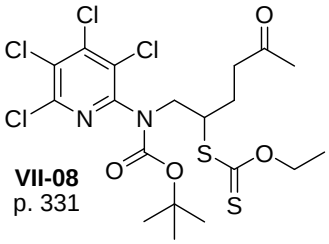
**VII-05**
p. 328



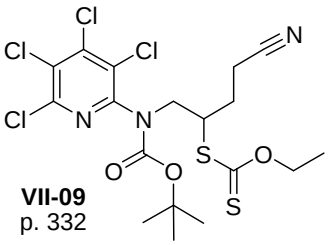
**VII-06**
p. 329



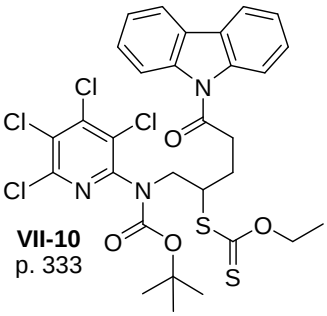
**VII-07**
p. 330



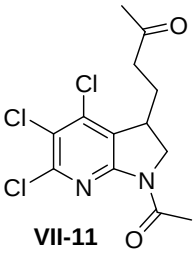
**VII-08**
p. 331



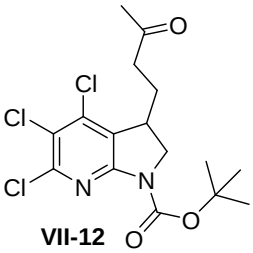
**VII-09**
p. 332



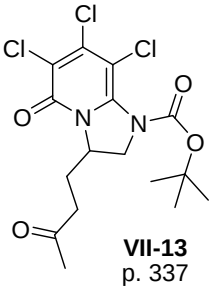
**VII-10**
p. 333



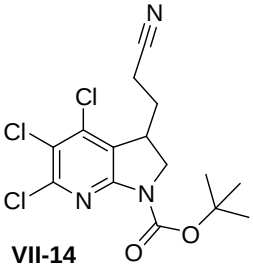
**VII-11**
p. 334



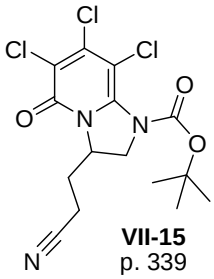
**VII-12**
p. 335



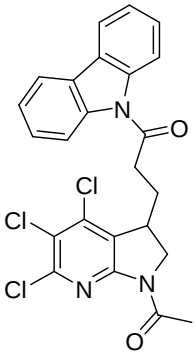
**VII-13**
p. 337



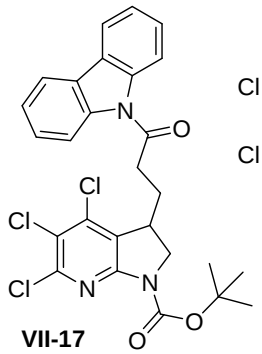
**VII-14**
p. 338



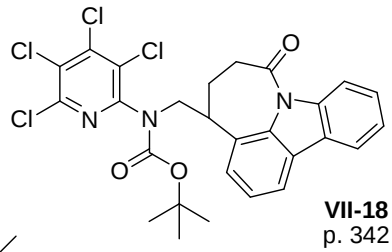
**VII-15**
p. 339



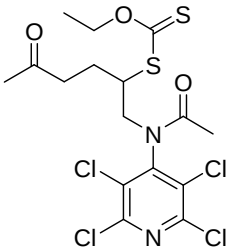
**VII-16**
p. 340



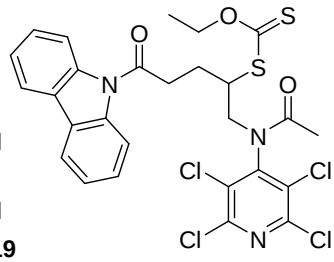
**VII-17**
p. 341



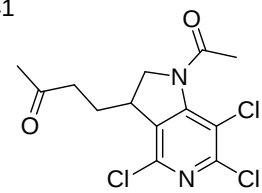
**VII-18**
p. 342



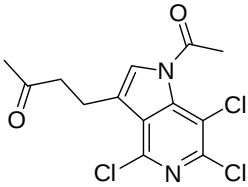
**VII-19**
p. 343



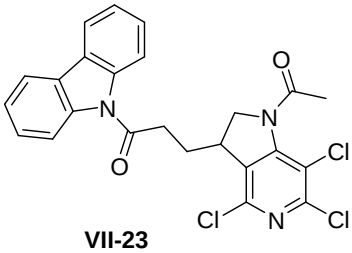
**VII-20**
p. 344



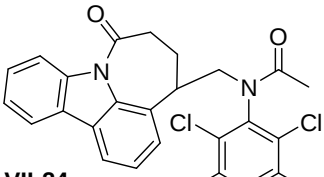
**VII-21**
p. 345



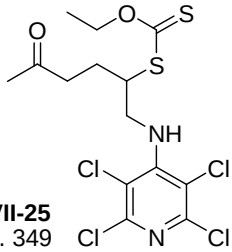
**VII-22**
p. 346



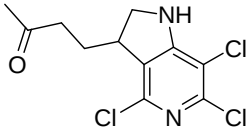
**VII-23**
p. 347



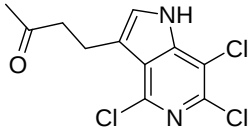
**VII-24**
p. 348



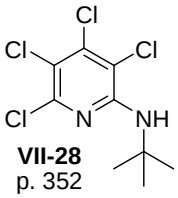
**VII-25**
p. 349



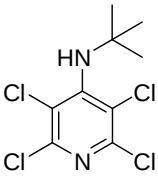
**VII-26**
p. 350



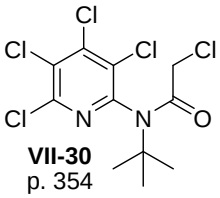
**VII-27**
p. 351



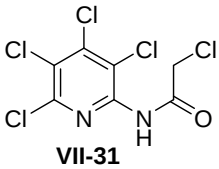
**VII-28**
p. 352



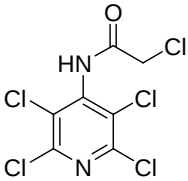
**VII-29**
p. 353



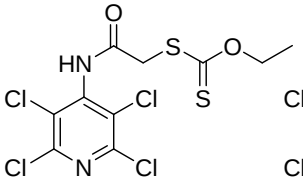
**VII-30**
p. 354



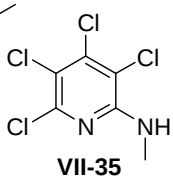
**VII-31**
p. 355



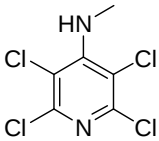
**VII-32**
p. 356



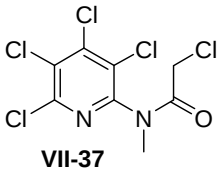
**VII-33**
p. 357



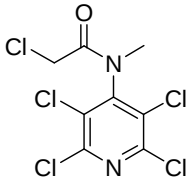
**VII-35**
p. 358



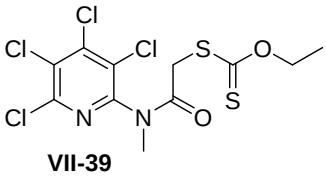
**VII-36**
p. 359



**VII-37**
p. 360

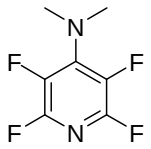


**VII-38**
p. 361

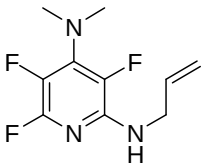


**VII-39**
p. 362

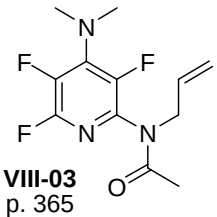
## Chapter VIII Synthesis starting from pentafluoropyridine



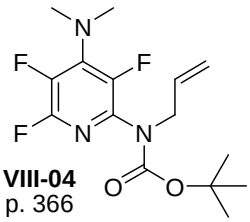
**VIII-01**
p. 363



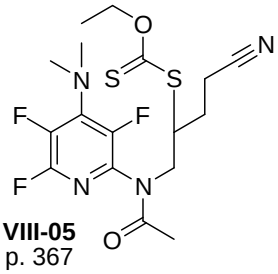
**VIII-02**
p. 364



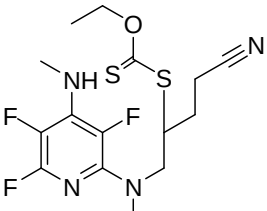
**VIII-03**
p. 365



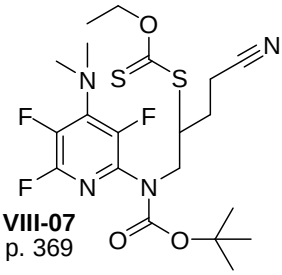
**VIII-04**
p. 366



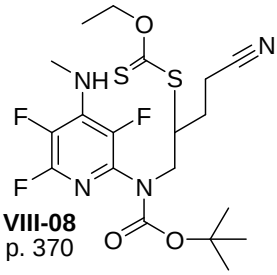
**VIII-05**
p. 367



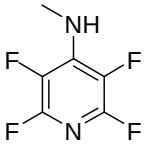
**VIII-06**
p. 368



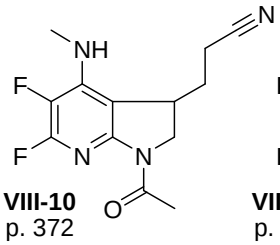
**VIII-07**
p. 369



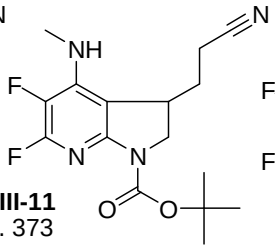
**VIII-08**
p. 370



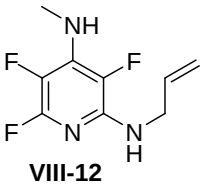
**VIII-09**
p. 371



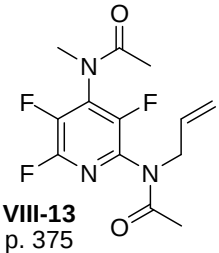
**VIII-10**
p. 372



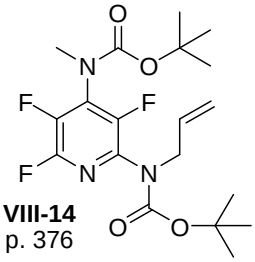
**VIII-11**
p. 373



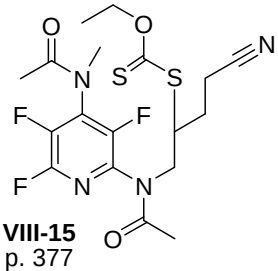
**VIII-12**
p. 374



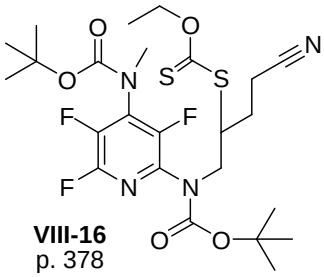
**VIII-13**
p. 375



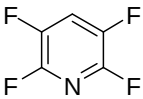
**VIII-14**
p. 376



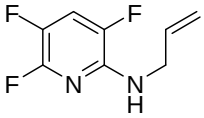
**VIII-15**
p. 377



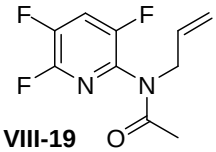
**VIII-16**
p. 378



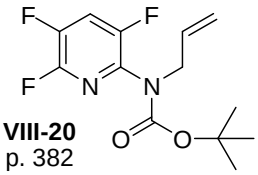
**VIII-17**
p. 379



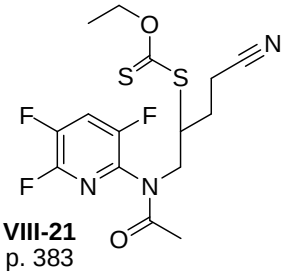
**VIII-18**
p. 380



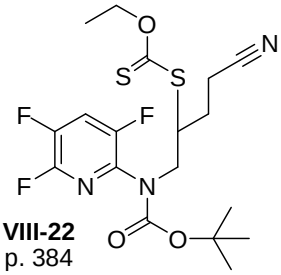
**VIII-19**
p. 381



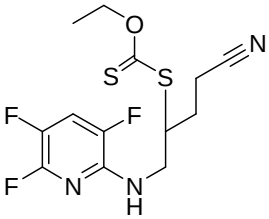
**VIII-20**
p. 382



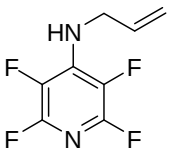
**VIII-21**
p. 383



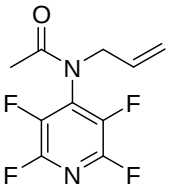
**VIII-22**
p. 384



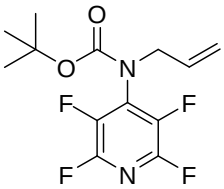
**VIII-23**
p. 385



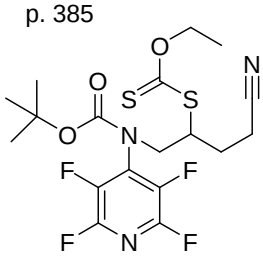
**VIII-24**
p. 386



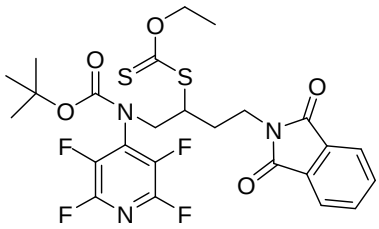
**VIII-25**
p. 387



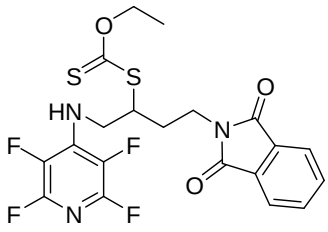
**VIII-26**
p. 388



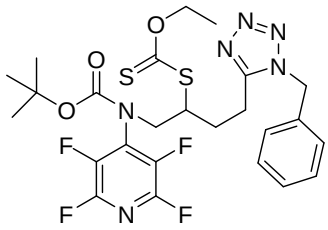
**VIII-27**
p. 389



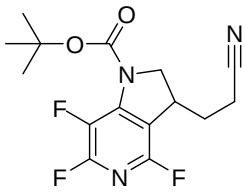
**VIII-29**
p. 390



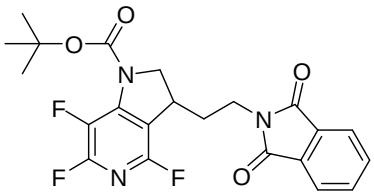
**VIII-30**
p. 391



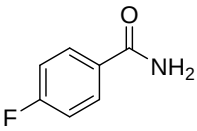
**VIII-31**
p. 392



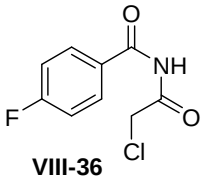
**VIII-32**
p. 393



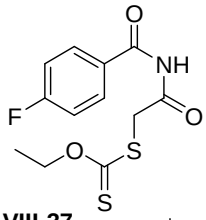
**VIII-33**
p. 394



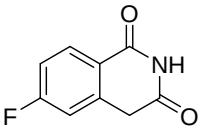
**VIII-35**
p. 395



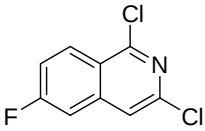
**VIII-36**
p. 396



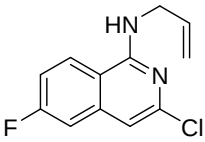
**VIII-37**
p. 397



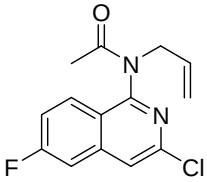
**VIII-38**
p. 398



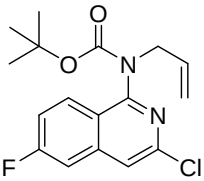
**VIII-39**
p. 399



**VIII-40**
p. 400

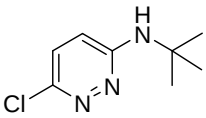


**VIII-41**
p. 401

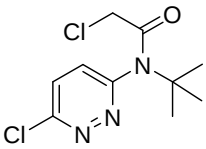


**VIII-42**
p. 402

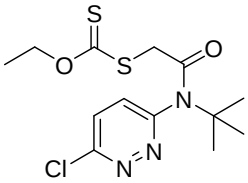
## Chapter IX Synthesis starting from dichloropyridazine



**IX-01**
p. 403

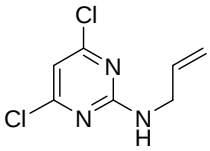


**IX-02**
p. 404

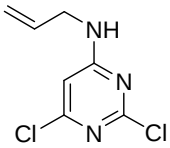


**IX-03**
p. 405

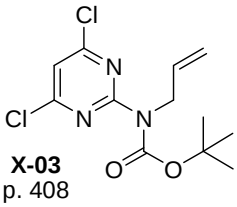
## Chapter X Synthesis starting from trichloropyrimidine



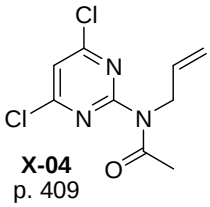
**X-01**
p. 406



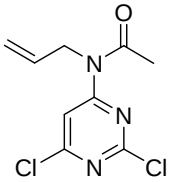
**X-02**
p. 407



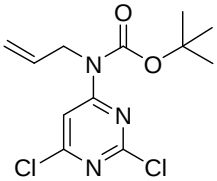
**X-03**
p. 408



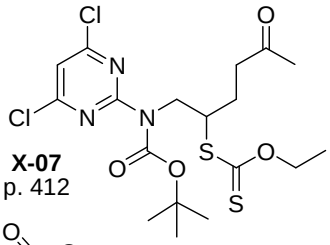
**X-04**
p. 409



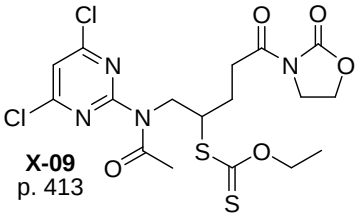
**X-05**
p. 410



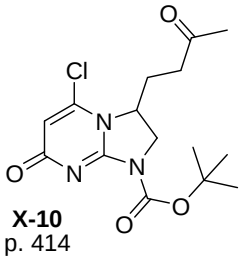
**X-06**
p. 411



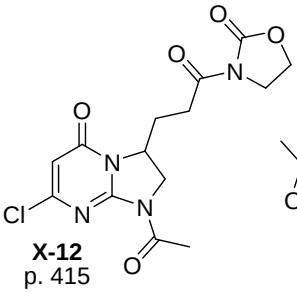
**X-07**
p. 412



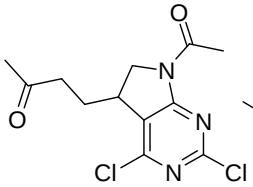
**X-09**
p. 413



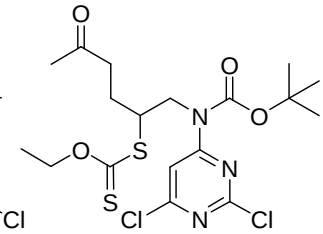
**X-10**
p. 414



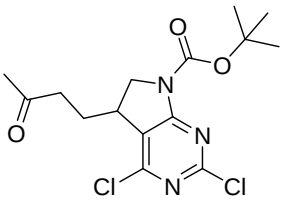
**X-12**
p. 415



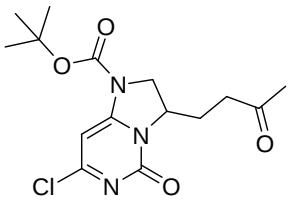
**X-14**
p. 416



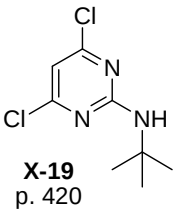
**X-15**
p. 417



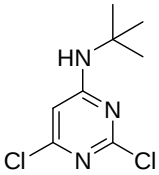
**X-16**
p. 418



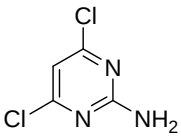
**X-18**
p. 419



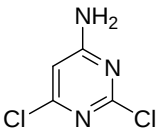
**X-19**
p. 420



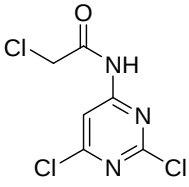
**X-20**
p. 421



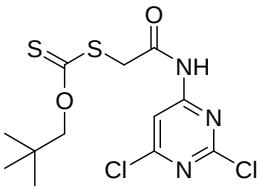
**X-23**
p. 422



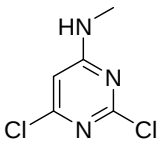
**X-24**
p. 423



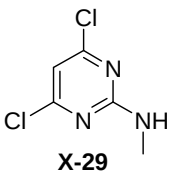
**X-25**
p. 424



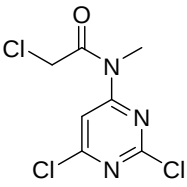
**X-26**
p. 425



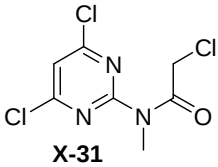
**X-28**
p. 426



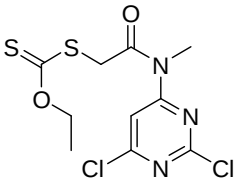
**X-29**
p. 427



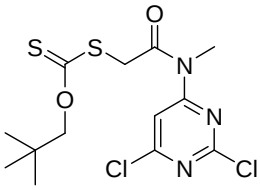
**X-30**
p. 428



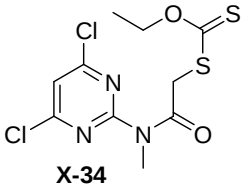
**X-31**
p. 429



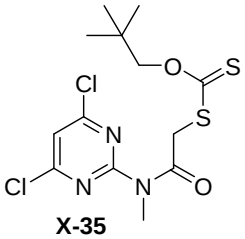
**X-32**
p. 430



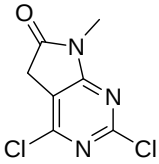
**X-33**
p. 431



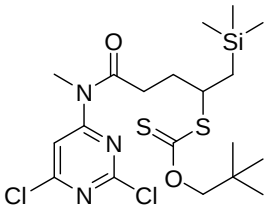
**X-34**
p. 432



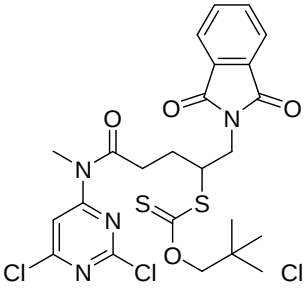
**X-35**
p. 433



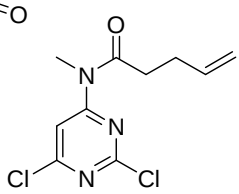
**X-37**
p. 434



**X-38**
p. 435



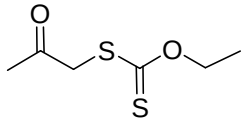
**X-39**
p. 436



**X-40**
p. 437

# Xanthate compounds

**Dithiocarbonic acid ethyl ester (2-oxo-propyl) ester** **Xa1**



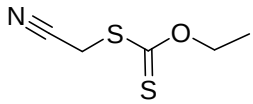
$C_6H_{10}O_2S_2$
M= 178.3 g.mol$^{-1}$

Reference: Charrier, N; Gravestock, D; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 39, 6520-6523

**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 4.62 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.0 Hz), 3.98 (s, 2H, SC***H***$_2$C=O), 2.31 (s, 3H, C***H***$_3$C=O), 1.40 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.2 Hz).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 213.2 (***C***=S), 201.2 (***C***=O), 70.9 (O***C***H$_2$CH$_3$), 46.1 (S***C***H$_2$C=O), 29.2 (***C***H$_3$C=O), 13.8 (OCH$_2$***C***H$_3$).

**Dithiocarbonic acid cyanomethyl ester ethyl ester** **Xa2**



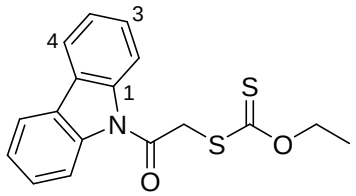
$C_5H_7NOS_2$
M= 161.3 g.mol$^{-1}$

Reference: Dinizo, S.E. et al. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 17, 2846-2849

**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 4.70 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.87 (s, 2H, SC***H***$_2$C≡N), 1.45 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 209.0 (***C***=S), 115.3 (***C***≡N), 71.6 (O***C***H$_2$CH$_3$), 21.4 (S***C***H$_2$C≡N), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$).

**Dithiocarbonic acid (2-carbazol-9-yl-2-oxo-ethyl) ester ethyl ester** **Xa3**



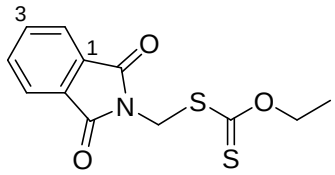

$C_{17}H_{15}NO_2S_2$
M= 329.4 g.mol$^{-1}$

Reference: Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, Samir Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**; 39, 4, 731 - 733

**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.24 (d, 2H, C$^5$***H***, *J* = 8.4 Hz), 8.01 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 7.5 Hz), 7.51 (td, 2H, C$^3$***H***, *J* = 7.8, 13 Hz), 7.42 (t, 2H, C$^4$***H***, *J* = 7.5 Hz), 4.88 (s, 2H, SC***H***$_2$C=O), 4.66 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 1.39 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 212.9 (***C***=S), 166.4 (***C***=O), 138.3 (***C***$^1$), 127.7 (***C***$^3$), 126.7 (***C***$^6$), 124.3 (***C***$^5$), 120.1 (***C***$^4$), 116.4 (***C***$^2$), 70.9 (O***C***H$_2$CH$_3$), 44..6 (S***C***H$_2$C=O), 13.6 (OCH$_2$***C***H$_3$).

**Dithiocarbonic acid (1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl) ester ethyl ester** **Xa4**



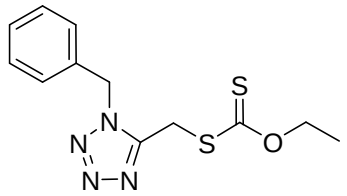

$C_{12}H_{11}NO_3S_2$
M= 281.4 g.mol$^{-1}$

Reference: Darji, R. R.; Shah, A. *Indian J. Chem. Sect. B* **1985**, 24 685-686
Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, 10, 15, 3279-3282

**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.79-7.96 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 5.07 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.63 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 1.44 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 206.7 (***C***=S), 167.8 (***C***=O), 134.8 (***C***$^1$), 131.4 (***C***$^3$), 123.1 (***C***$^2$), 71.3 (O***C***H$_2$CH$_3$), 41.8 (N***C***H$_2$), 13.6 (OCH$_2$***C***H$_3$).

**Dithiocarbonic acid (1-benzyl-1*H*-tetrazol-5-ylmethyl) ester ethyl ester** **Xa5**



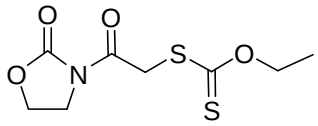
$C_{12}H_{14}N_4OS_2$
M= 294.4 g.mol$^{-1}$

Reference: Yoon, Y-J.et al *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 20, 7918-7920
Uchida, M.; Komatsu, M.; Morita, S.; Kanbe, T.; Nakagawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 2, 322-326
Biadatti, T.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.B.; Zard, S.Z. *Tet. Lett* **1998**, 39, 19-22

**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.33-7.37 (m, 3H, C$^{ar}$***H***), 7.22 (dd, 2H, C$^{ar}$***H***, *J* = 6.6, 2.6 Hz), 5.64 (s, NC***H***$_2$), 4.66 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.44 (s, 2H, C***H***$_2$S), 1.39 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 211.1 (***C***=S), 151.3 (***C***$^{ar}$), 132.9 (***C***$^{ar}$), 129.4 (***C***$^{ar}$), 129.2 (***C***$^{ar}$), 127.7 (***C***$^{ar}$), 71.4 (O***C***H$_2$CH$_3$), 51.5 (N***C***H$_2$), 27.8 (***C***H$_2$CS), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$).

**Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-oxo-2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-ethyl] ester** **Xa6**



$C_8H_{11}NO_4S_2$
M= 249.3 g.mol$^{-1}$

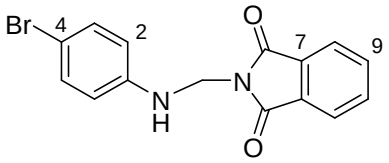
Reference: Bacqué, E.; Pautrat, F. ; Zard, S. Z. *Chem. Commun* **2002**, 20, 2312-2313

**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 4.63 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.56 (s, 2H, SC***H***$_2$C=O), 4.47 (t, 2H, OC***H***$_2$CH$_2$N, *J* = 8.1 Hz), 4.05 (t, 2H, OCH$_2$C***H***$_2$N, *J* = 8.1 Hz), 1.41 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 212.8 (***C***=S), 166.9 (CH$_2$***C***(=O)N), 153.6 (N***C***(=O)O), 70.9 (O***C***H$_2$CH$_3$), 62.6 (O***C***H$_2$CH$_2$N), 42.7 (OCH$_2$***C***H$_2$N), 39.5 (S***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$).

# Chapter IV Oxindole synthesis by radical chemistry

## 2-[(4-Bromo-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-01




$C_{15}H_{11}BrN_2O_2$
M= 331.2 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired from Winstead, M.B.; Heine, H.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 7, 1913-1914

A solution of phthalimide (14.88 g, 101.1 mmol, 1.0 eq) and 9.9 mL 37% formaldehyde in 70 mL ethanol was refluxed for 30 minutes until all of the phthalimide has dissolved. Next a solution of 4-bromoaniline (20.0 g, 116.3 mmol, 1.15 eq) in 25 mL ethanol were added and the mixture was further refluxed. The alcoholic solution turned yellow almost immediately after the amine's addition and a precipitate appeared during the refluxing period. After one hour, the temperature was allowed to cool to room temperature. The precipitate was thoroughly chilled, filtered then dried *in vacuo* for 3 hours to yield 32.08 g (96.85 mmol) of **IV-01** in **96% yield** as bright yellow solid.

***R***$_f$ 0.23 ($CH_2Cl_2$ 100)
UV very ensitive, bright yellow with vanillin

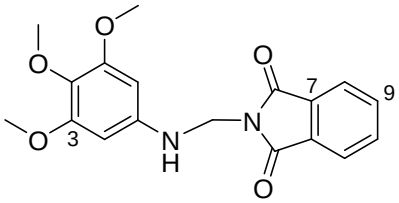
**$^1$H NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz) 7.79-7.96 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.17-7.28 (m, 2H, C$^3$***H***), 6.87 (t, 1H, N***H***, *J* = 7.1 Hz), 6.74-6.82 (m, 2H, C$^2$***H***), 4.97 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 7.1 Hz).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 100 MHz) 168.0 (Phth***C***=O), 145.5 (***C***$^1$), 134.7 (***C***$^7$), 131.45 (***C***$^3$), 131.37 (***C***$^9$), 123.3 (***C***$^8$), 114.5 (***C***$^4$), 108.1 (***C***$^2$), 46.8 (NH***C***H$_2$).

**IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) 3689, 3440, 1772, 1715, 1596, 1504, 1469, 1450, 1411, 1348, 1330, 1303, 1282, 1249, 1175, 1089, 1072, 987.

**MS** (CI, $NH_3$) m/z [184, 186], [331, 333] ($MH^+$).

## 2-[(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-02




$C_{18}H_{18}N_2O_5$
M= 342.1 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired from Winstead, M.B.; Heine, H.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 7, 1913-1914

A solution of phthalimide (8.34 g, 57.0 mmol, 1.0 eq) and 5.6 mL 37% formaldehyde in 80 mL ethanol was refluxed for 30 minutes until all of the phthalimide has dissolved. Next a solution of 3,4,5-trimethoxyaniline (12.0 g, 65.5 mmol, 1.15 eq) in 25 mL ethanol was added and the mixture was further refluxed. After two hours, the mixture was allowed to cool to room temperature then was cooled to 0°C. The resulting precipitate was filtered then dried *in vacuo* for 3 hours to yield 17.74 g (51.81 mmol) of **IV-02** in **91% yield** as bright yellow solid.

***R***$_f$ — 0.83 ($CH_2Cl_2$/MeOH 95:5);
UV sensitive, bright yellow with vanillin

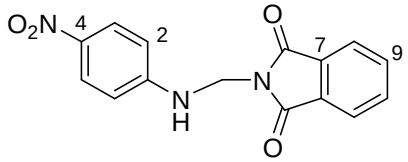
**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) — 7.61-7.91 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 6.12 (s, 2H, C$^2$***H***), 5.14 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 7.9 Hz), 4.73 (t, 1H, N***H***, *J* = 7.9 Hz), 3.88 (s, 0.6H, C$^3$OC***H***$_3$), 3.83 (s, 5.3H, C$^3$OC***H***$_3$), 3.76 (s, 0.4H, C$^4$OC***H***$_3$), 3.72 (s, 2.8H, C$^4$OC***H***$_3$).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) — 168.6 (Phth***C***=O), 154.0 (***C***$^3$), 141.2 (***C***$^1$), 134.3 (***C***$^7$), 132.0 (***C***$^9$), 131.0 (***C***$^4$), 123.5 (***C***$^8$), 91.0 (***C***$^2$), 61.0 (C$^4$O***C***H$_3$), 56.0 (C$^3$O***C***H$_3$), 47.9 (N***C***H$_2$).

**IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) — 3690, 3606, 3446, 2966, 2843, 1771, 1713, 1604, 1515, 1466, 1419, 1364, 1342, 1314, 1249, 1234, 1205, 1191, 1173, 1130, 1105, 1008.

**MS** (CI, $NH_3$) m/z — 196, 343 ($MH^+$).

## 2-[(4-Nitro-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-03

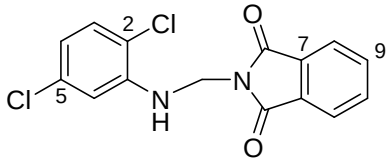



$C_{15}H_{11}N_3O_4$
M= 297.1 g.mol$^{-1}$

A suspension of 4-nitroaniline (31.15 g, 136.0 mmol, 2.4 eq), **IV-11** (10.00 g, 56.43 mmol, 1.0 eq) and 7.25 mL 37% formaldehyde in 100 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 24 hours, the hot reaction mixture was filtered without allowing to cool to room temperature. The resulting precipitate was dried *in vacuo* at 25°C for 3 hours to yield 12.68 g (42.66 mmol) of **IV-03** in **76% yield** as yellow powder.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.50 ($CH_2Cl_2$/MeOH 99:1);<br>UV sensitive, deep yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 400 MHz) | 8.01 (d, C$^3$***H***, J = 9.3 Hz), 7.82-7.92 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 6.92 (d, 2H, C$^2$***H***), 5.07 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 7.1 Hz), 4.72 (t, 1H, N***H***, *J* = 5.4 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 100 MHz) | 167.8 (Phth***C***=O), 152.5 (***C***$^4$), 137.3 (***C***$^1$), 134.8 (***C***$^7$), 131.2 (***C***$^9$), 125.9 (***C***$^3$), 123.4 (***C***$^8$), 111.63 (***C***$^2$), 45.8 (NH***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3689, 3439, 3370, 1774, 1718, 1603, 1528, 1509, 1485, 1469, 1453, 1408, 1334, 1301, 1266, 1191, 1175, 1112, 1087, 983. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 298 ($MH^+$), 315 ($MNH_4^+$). |

## 2-[(2,5-Dichloro-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-04

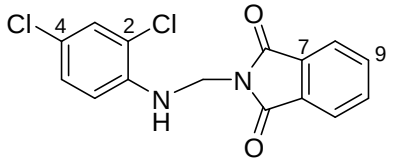



$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$
M= 320.0 g.mol$^{-1}$

A suspension of 2,5-dichloroaniline (10.5 g, 64.9 mmol, 1.15 eq), **IV-11** (10.00 g, 56.43 mmol, 1.0 eq) and 6 mL 37% formaldehyde in 60 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 4 days, the mixture was allowed to cool to room temperature then the reaction medium was thoroughly chilled at 0°C and the precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 4 hours to yield 9.57 g (29.80 mmol) of **IV-04** in **53% yield** as pale yellow powder.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.83 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 400 MHz) | 7.80-8.00 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.28 (d, 1H, C$^3$***H***, *J* = 8.4 Hz), 7.18 (d, 1H, C$^6$***H***, *J* = 2.3 Hz), 6.69 (dd, 1H, C$^4$***H***, *J* = 8.4, 2.4 Hz), 6.36 (t, 1H, N***H***, *J* = 6.4 Hz), 5.11 (d, 2H, NHC***H***$_2$, *J* = 6.5 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 100 MHz) | 167.8 (Phth***C***=O), 143.0 (***C***$^1$), 134.7 (***C***$^7$), 132.6 (***C***$^5$), 131.4 (***C***$^9$), 130.4 (***C***$^3$), 123.3 (***C***$^8$), 117.6 (***C***$^6$), 116.9 (***C***$^2$), 111.6 (***C***$^4$), 46.6 (NH***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3690, 3430, 1774, 1717, 1595, 1511, 1469, 1453, 1421, 1405, 1347, 1322, 1280, 1251, 1174, 1129, 1099, 1042, 990. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [321, 323, 325] ($MH^+$), [322, 324, 326] ($MH^+$), [338, 340, 342] ($MNH_4^+$), [339, 341, 343] ($MNH_4^+$). |

## 2-[(2,4-Dichloro-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-05

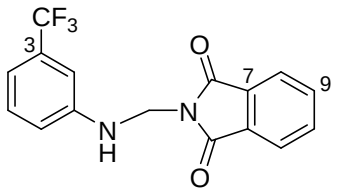



$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$
M= 320.0 g.mol$^{-1}$

A suspension of 2,4-dichloroaniline (10.5 g, 64.9 mmol, 1.15 eq), **IV-11** (10.00 g, 56.43 mmol, 1.0 eq) and 6 mL 37% formaldehyde in 80 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 4 days, the mixture was allowed to cool to room temperature then the reaction medium was thoroughly chilled at 0°C and the precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 2 hours to yield 12.78 g (39.79 mmol) of **IV-05** in **71% yield** as brown green powder.

| | |
|---|---|
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz) | 7.69-7.96 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.36 (d, 1H, C$^3$***H***, *J* = 2.4 Hz), 7.21 (dd, 1H, C$^5$***H***, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 7.06 (d, 1H, C$^6$***H***, *J* = 8.9 Hz), 6.19 (t, 1H, N***H***, *J* = 6.6 Hz), 5.10 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 6.6 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 100 MHz) | 167.9 (Phth***C***=O), 140.1 (***C$^1$***), 134.7(***C$^7$***), 131.3 (***C$^9$***), 128.5 (***C$^3$***), 127.8 (***C$^5$***), 123.3 (***C$^8$***), 121.0 (***C$^4$***), 119.0 (***C$^2$***), 112.9 (***C$^6$***), 46.8 (NH***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3689, 3432, 1774, 1716, 1597, 1510, 1469, 1457, 1411, 1349, 1330, 1294, 1247, 1178, 1145, 1097, 1044, 984. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [321, 323, 325] (MH$^+$), [322, 324, 326] (MH$^+$). |

## 2-[(3-Trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-07

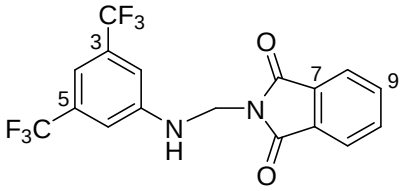



$C_{16}H_{11}F_3N_2O_2$
M= 320.1 g.mol$^{-1}$

A suspension of 3-trifluoromethylaniline (15.0 mL, 19.2 g, 119.4 mmol, 1.1 eq), **IV-11** (15.26 g, 103.78 mmol, 1.0 eq) and 10 mL 37% formaldehyde in 90 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 4 hours, the mixture was allowed to cool to room temperature then cooled to 0°C and the crystalline precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 4 hours to yield 15.38 g (48.02 mmol) of **IV-07** in **40% yield** as white crystals.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.21 ($CH_2Cl_2$/MeOH 99:1);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.71-7.95 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.29-7.33 (m, 1H, C$^{ar}$***H***), 7.-01-7.17 (m, 3H, C$^{ar}$***H***), 5.24 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 7.8 Hz), 5.05 (t, 1H, N***H***, *J* = 7.6 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 168.4 (Phth***C***=O), 145.1 (***C***$^1$), 134.3 (***C***$^7$), 131.9 (***C***$^9$), 131.8 (d, ***C***$^3$CF$_3$, *J* = 32.0 Hz), 129.9 (***C***$^5$), 124.1 (q, ***C***F$_3$, *J* = 272.4 Hz), 123.6 (***C***$^8$), 116.3 (d, ***C***$^6$, *J* = 1.1 Hz), 115.6 (q, ***C***$^4$, *J* = 3.9 Hz), 110.5 (q, ***C***$^2$, *J* = 3.9 Hz), 47.3 (N***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3690, 3431, 1774, 1740, 1716, 1617, 1600, 1522, 1497, 1469, 1409, 1319, 1254, 1168, 1130, 1069, 1036, 989. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 174, 321 ($MH^+$), 338 ($MNH_4^+$). |

**N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-chloro-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-acetamide** **IV-09**

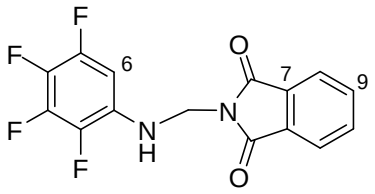



$C_{17}H_{10}F_6N_2O_2$
M= 388.1 g.mol$^{-1}$

A suspension of 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline (15.9 mL, 23.4 g, 102.0 mmol, 2.0 eq), **IV-11** (10.00 g, 56.43 mmol, 1.0 eq) and 7 mL 37% formaldehyde in 60 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 5 days, the mixture was allowed to cool to room temperature then the reaction medium was thoroughly chilled at 0°C and the precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 4 hours to yield 17.26 g (44.45 mmol) of **IV-09** in **79% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.65 (Tol/AcOEt 60:40);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz) | 7.81-7.95 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.65 (t, 1H, N***H***, *J* = 6.9 Hz), 7.47 (s, 2H, C$^2$***H***), 7.15 (s, 1H, C$^4$***H***), 5.08 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 7.0 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 100 MHz) | 167.9 (Phth***C***=O), 147.9 (***C***$^1$), 134.7 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 130.9 (d, ***C***$^3$, *J* = 32.4 Hz), 124.9 (***C***$^4$), 123.3 (***C***$^8$), 112.2 (***C***$^2$), 46.0 (N***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3442, 1774, 1717, 1623, 1526, 1477, 1456, 1438, 1409, 1390, 1343, 1320, 1279, 1247, 1183, 1139, 1111, 1087, 1000. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 389 ($MH^+$), 406 ($MNH_4^+$). |

## 2-[(2,3,4,5-Tetrafluoro-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-10

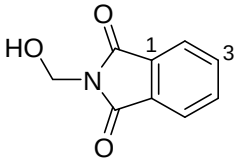



$C_{15}H_8F_4N_2O_2$
M= 324.1 g.mol$^{-1}$

A suspension of 2,3,4,5-tetrafluoroaniline (11.2 g, 67.9 mmol, 2.15 eq), **IV-11** (5.60 g, 31.6 mmol, 1.0 eq) and 4 mL 37% formaldehyde in 20 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 4 hours, the mixture was allowed to cool to room temperature then the reaction medium was thoroughly chilled at 0°C and the precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 3 hours to yield 6.81 g (21.01 mmol) of **IV-10** in **67% yield** as white powder.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.61 (Tol/AcOEt 80:20);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 400 MHz) | 7.78-7.97 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 6.93-7.08 (m, 2H, C$^6$***H*** & N***H***), 5.01 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 6.3 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 100 MHz) | 167.8 (Phth***C***=O), 134.7 (***C***$^7$), 131.8 (m, ***C***$^1$), 131.4 (***C***$^9$), 123.3 (***C***$^8$), 95.1 (d, ***C***$^2$, *J* = 23.3 Hz), 46.5 (N***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3691, 3446, 1774, 1718, 1657, 1602, 1542, 1520, 1469, 1420, 1404, 1345, 1319, 1264, 1228, 1178, 1100, 1028. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 325 ($MH^+$), 342 ($MNH_4^+$). |

## 2-Hydroxymethyl-isoindole-1,3-dione IV-11




$C_9H_7NO_3$
M= 177.2 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired from Pucher, G.W; Johnson, T.B *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, 44, 4, 817-826

Phthalimide (200.00 g, 1.36 mol, 1.0 eq) in a solution of 105 mL 40 % aqueous formaldehyde and 700 mL ethanol was heated at reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. After 5 days, the reaction being incomplete, 105 mL aqueous formaldehyde were added and the reaction was further refluxed for 2 days. When all starting material was consumed, the hot solution was filtered, the liquid phase was diluted with distilled water and allowed to cool to room temperature. The resulting crystallized product was filtered to yield after 10 hours drying *in vacuo* 186.90 g (1.06 mol) of **IV-11** in **76% yield** as white crystals.

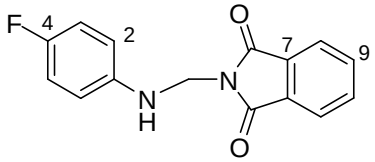
**$^1$H NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz): 7.83-7.91 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 6.45 (t, 1H, O***H***, *J* = 7.0 Hz), 4.95 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 7.0 Hz).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 100 MHz): 167.4 (Phth***C***=O), 134.8 (***C***$^1$), 131.4 (***C***$^3$), 123.3 (***C***$^2$), 60.1 (***C***H$_2$).

**IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$): 3596, 1776, 1721, 1617, 1597, 1469, 1458, 1417, 1352, 1332, 1188, 1172, 1127, 1089, 1046, 972.

**MS** (CI, $NH_3$) m/z: 178 ($MH^+$), 195 ($MNH_4^+$).

## 2-[(4-Fluoro-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-12

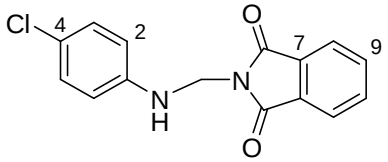



$C_{15}H_{11}FN_2O_2$
M= 270.1 g.mol$^{-1}$

A suspension of 4-fluoroaniline (9.47 mL, 11.11 g, 100.0 mmol, 1.1 eq), **IV-11**(10.65 g, 90.90 mmol, 1.0 eq) and 2 mL 37% formaldehyde in 90 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 4 hours, the mixture was allowed to cool to room temperature then was cooled to 0°C . The resulting precipitate was thoroughly chilled, filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 12 hours to yield 14.98 g (55.45 mmol) of **IV-12** in **61% yield** as gold coloured small crystals.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.66 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 400 MHz) | 7.82-7.90 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 6.89-6.96 (m, 2H, C$^3$***H***), 6.78-6.85 (m, 2H, C$^2$***H***), 6.54 (t, 1H, N***H***, *J* = 7.2 Hz), 4.97 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 7.3 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 100 MHz) | 168.0 (Phth***C***=O), 155.1 (d, ***C***$^4$, *J* = 232 Hz), 142.7 (***C***$^1$), 134.7 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 123.2 (***C***$^8$), 115.3 (d, ***C***$^3$, *J* = 22 Hz), 113.5 (d, ***C***$^2$, *J* = 7.3 Hz), 47.5 (NH***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3690, 3440, 1772, 1714, 1602, 1515, 1469, 1450, 1408, 1347, 1328, 1284, 1252, 1226, 1175, 1158, 1106, 1088, 988. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [124, 125], [271, 272] ($MH^+$), 288 ($MNH_4^+$). |

## 2-[(4-Chloro-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-13

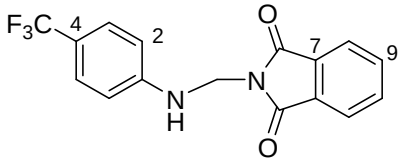



$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$
M= 286.1 g.mol$^{-1}$

A suspension of 4-chloroaniline (25.85 g, 202.6 mmol, 1.1 eq), **IV-11** (32.64 g, 184.20 mmol, 1.0 eq) and 4 mL 37% formaldehyde in 185 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 4 hours, the mixture was allowed to cool to room temperature then the reaction medium was thoroughly chilled at 0°C and the precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 3 hours to yield 51.36 g (179.56 mmol) of **IV-13** in **97% yield** as yellow powder.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.60 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 400 MHz) | 7.77-7.94 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.11 (d, 2H, C$^3$***H***, *J* = 8.9 Hz), 6.76-6.87 (m, 3H, C$^2$***H*** & N***H***), 4.98 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 100 MHz) | 167.9 (Phth***C***=O), 145.2 (***C***$^1$), 134.7 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 128.6 (***C***$^3$), 123.2 (***C***$^8$), 120.6 (***C***$^4$), 114.0 (***C***$^2$), 47.0 (NH***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3691, 3440, 1772, 1715, 1602, 1505, 1469, 1451, 1411, 1348, 1329, 1303, 1282, 1250, 1175, 1087, 987. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [287, 289] ($MH^+$), [288, 290] ($MH^+$). |

## 2-[(4-Trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-15

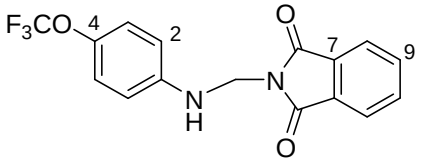



$C_{16}H_{11}F_3N_2O_2$
M= 320.1 g.mol$^{-1}$

A suspension of 4-trifluoromethylaniline (10.0 g, 62.0 mmol, 1.1 eq), **IV-11** (9.99 g, 56.36 mmol, 1.0 eq) and 6 mL 37% formaldehyde in 70 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 5 days, the mixture was allowed to cool to room temperature then the reaction medium was thoroughly chilled at 0°C and the precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 6 hours to yield 18.07 g (56.33 mmol) of **IV-15** in **quantitative yield** as yellow powder.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.69 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz) | 7.79-7.93 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.40 (d, C$^3$***H***, *J* = 8.6 Hz), 7.33 (t, N***H***, *J* = 6.9 Hz), 6.96 (d, C$^2$***H***, *J* = 8.6 Hz), 5.04 (d, NC***H***$_2$, *J* = 6.9 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 100 MHz) | 167.8 (Phth***C***=O), 149.5 (***C***$^1$), 134.7 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 126.2 (br, ***C***$^3$), 124.9 (q, ***C***F$_3$, *J* = 279.0 Hz), 123.2 (***C***$^8$), 117.1 (q, ***C***$^4$, *J* = 32 Hz), 112.0 (***C***$^2$), 46.3 (NH***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3690, 3443, 1773, 1716, 1618, 1532, 1497, 1469, 1452, 1408, 1329, 1301, 1261, 1227, 1193, 1166, 1119, 1065, 1010, 985. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 174, 232, 301, 321 ($MH^+$). |

## 2-[(4-Trifluoromethoxy-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-16

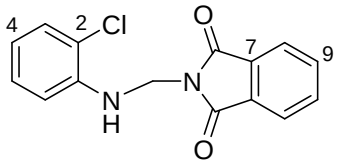



$C_{16}H_{11}F_3N_2O_3$
M= 336.1 g.mol$^{-1}$

A suspension of 4-trifluoromethoxyaniline (20.0 g, 112.9 mmol, 1.1 eq), **IV-11** (18.19 g, 102.66 mmol, 1.0 eq) and 10 mL 37% formaldehyde in 130 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 5 days, the mixture was allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was concentrated to half volume *in vacuo* then the reaction medium was thoroughly chilled at 0°C and the precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 4 hours to yield 23.53 g (69.97 mmol) of **IV-16** in **68% yield** as yellow powder.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.76 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz) | 7.75-7.94 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.07 (d, C$^3$***H***, *J* = 8.6 Hz), 6.90 (t, N***H***, *J* = 7.2 Hz), 6.88 (d, C$^2$***H***, *J* = 8.6 Hz), 4.99 (d, NC***H***$_2$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 100 MHz) | 167.9 (Phth***C***=O), 145.5 (***C***$^1$), 139.5 (***C***$^4$), 134.6 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 123.2 (***C***$^8$), 122.0 (***C***$^3$), 120.3 (q, O***C***F$_3$, *J* = 254 Hz), 113.0 (***C***$^2$), 46.9 (NH***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3960, 3444, 1773, 1715, 1613, 1519, 1469, 1451, 1407, 1348, 1330, 1294, 1267, 1248, 1206, 1166, 1089, 1012, 986. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 190, 337 ($MH^+$). |

## 2-[(2-Chloro-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-17

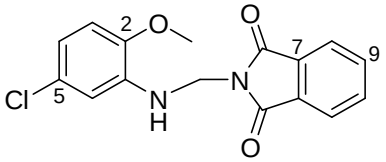



$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$
M= 286.1 g.mol$^{-1}$

A suspension of 2-chloroaniline (6.83 mL, 8.3 g, 64.9 mmol, 1.1 eq), **IV-11** (10.00 g, 56.43 mmol, 1.0 eq) and 6 mL 37% formaldehyde in 80 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 4 days, the mixture was allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was reduced *in vacuo* to two thirds then the reaction medium was thoroughly chilled at 0°C and the precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 2 hours to yield 12.26 g (42.76 mmol) of **IV-17** in **76% yield** as yellow powder.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.83 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz) | 7.78-7.88 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.23 (dd, 1H, C$^3$***H***, *J* = 7.9, 1.3 Hz), 7.14 (td, 1H, C$^5$***H***, *J* = 8.3, 1.2 Hz), 7.05 (dd, 1H, C$^6$***H***, *J* = 8.2, 1.3 Hz), 6.65 (td, 1H, C$^3$***H***, *J* = 7.7, 1.4 Hz), 5.95 (t, 1H, N***H***, *J* = 6.9 Hz), 5.11 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 6.9 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 100 MHz) | 167.9 (Phth***C***=O), 141,4 (***C***$^1$), 134.7(***C***$^7$), 131.2 (***C***$^9$), 129.3 (***C***$^3$), 128.0 (***C***$^5$), 123.3 (***C***$^8$), 120.3 (***C***$^4$), 118.5 (br, ***C***$^2$), 111.9 (***C***$^6$), 46.9 (NH***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3689, 3432, 3065, 2965, 1773, 1716, 1599, 1517, 1468, 1454, 1438, 1408, 1349, 1332, 1297, 1285, 1249, 1178, 1159, 1128, 1098, 1047, 1038, 985. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [287, 289] ($MH^+$), [288, 290] ($MH^+$). |

## 2-[(5-Chloro-2-methoxy-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-18

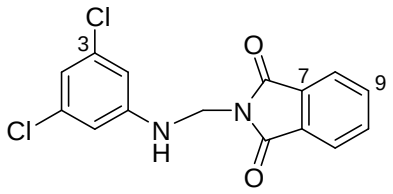



$C_{16}H_{13}ClN_2O_3$
M= 316.1 g.mol$^{-1}$

A suspension of 5-chloro-2-methoxyaniline (20.4 g, 129.8 mmol, 1.1 eq), **IV-11** (20.00 g, 112.87 mmol, 1.0 eq) and 6 mL 37% formaldehyde in 60 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 5 days, the mixture was allowed to cool to room temperature. Because of prolonged heating, polymerization occurred and a large part of the reaction mixture was degraded and stuck to the flask. Only the liquid phase and its precipitate were used. The precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 4 hours to yield 6.207 g (19.64 mmol) of **IV-18** in **15% yield** as ocre glitters.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.65 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 400 MHz) | 7.66-8.01 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 6.96 (d, 1H, C$^6$***H***, *J* = 2.0 Hz), 6.80 (d, 1H, C$^3$***H***, *J* = 8.5 Hz), 6.62 (dd, 1H, C$^4$***H***, *J* = 8.3, 2.0 Hz), 5.87 (t, 1H, N***H***, *J* = 6.9 Hz), 5.05 (d, 2H, NHC***H***$_2$, *J* = 7.0 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 100 MHz) | 168.0 (Phth***C***=O), 145.5 (***C***$^2$), 136.6 (***C***$^1$), 134.8 (***C***$^7$), 131.5 (***C***$^9$), 125.1 (***C***$^5$), 123.4 (***C***$^8$), 116.5 (***C***$^4$), 111.5 (***C***$^6$), 109.9 (***C***$^3$), 55.9 (C$^2$O***C***H$_3$), 46.7 (NH***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3692, 3438, 2963, 2839, 1774, 1716, 1602, 1520, 1464, 1438, 1422, 1406, 1346, 1316, 1282, 1252, 1221, 1180, 1129, 1100, 1087, 1031, 995. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [170, 172], [171, 173], [317, 319] ($MH^+$), [318, 320] ($MH^+$). |

## 2-[(3,5-Dichloro-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-19

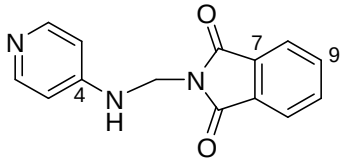



$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$
M= 320.0 g.mol$^{-1}$

A suspension of 3,5-dichloroaniline (10.5 g, 64.9 mmol, 1.15 eq), **IV-11** (10.00 g, 56.43 mmol, 1.0 eq) and 6 mL 37% formaldehyde in 75 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 5 days, the mixture was allowed to cool to room temperature then the reaction medium was thoroughly chilled at 0°C and the precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 4 hours to yield 14.99 g (46.85 mmol) of **IV-19** in **72% yield** as pale beige crystalline powder.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.69 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 400 MHz) | 7.69-7.96 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.27 (t, 1H, N***H***, *J* = 6.9 Hz), 6.86 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 1.7 Hz), 6.69 (t, 1H, C$^4$***H***, *J* = 1.7 Hz), 4.96 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 7.0 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 100 MHz) | 167.9 (Phth***C***=O), 148.8 (***C***$^1$), 134.7 (***C***$^7$), 134.4 (***C***$^3$), 131.4 (***C***$^9$), 123.3 (***C***$^9$), 115.9 (***C***$^4$), 110.9 (***C***$^2$), 46.3 (N***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3689, 3443, 1774, 1716, 1595, 1578, 1509, 1469, 1458, 1407, 1347, 1328, 1301, 1276, 1238, 1174, 1167, 1118, 1105, 1093, 988. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [321, 323, 325] ($MH^+$), [322, 324, 326] ($MH^+$). |

## 2-(Pyridin-4-ylaminomethyl)-isoindole-1,3-dione IV-20

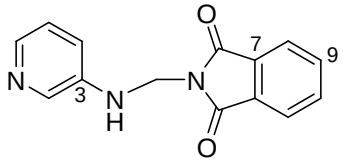



$C_{14}H_{11}N_3O_2$
M= 253.1 g.mol$^{-1}$

A suspension of 4-aminopyridine (15.0 g, 159.4 mmol, 1.15 eq), **IV-11** (24.56 g, 138.6 mmol, 1.0 eq) and 16 mL 37% formaldehyde in 160 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 8 days, the mixture was allowed to cool to room temperature then the reaction medium was thoroughly chilled at 0°C and the precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 3 hours to yield 16.34 g (64.76 mmol) of **IV-20**in **47% yield** as white powder.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.19 ($CH_2Cl_2$/MeOH 95:5);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz) | 8.07 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 6.3 Hz), 7.81-7.98 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.48 (t, 1H, N***H***, *J* = 6.7 Hz), 6.76 (dd, 2H, C$^3$***H***, *J* = 4.9, 1.4 Hz), 5.00 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 6.8 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 100 MHz) | 167.8 (Phth***C***=O), 151.8 (***C***$^4$), 149.6 (***C***$^2$), 134.7 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 123.3 (***C***$^8$), 107.6 (***C***$^3$), 45.6 (NH***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3690, 3441, 1774, 1717, 1603, 1518, 1469, 1409, 1347, 1293, 1221, 1166, 1090, 984. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 254 ($MH^+$). |

## 2-(Pyridin-3-ylaminomethyl)-isoindole-1,3-dione IV-21

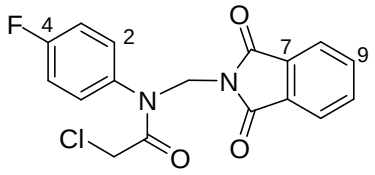



$C_{14}H_{11}N_3O_2$
M= 253.1 g.mol$^{-1}$

A suspension of 3-aminopyridine (12.2 g, 129.8 mmol, 1.15 eq), **IV-11** (20.0 g, 112.9 mmol, 1.0 eq) and 13 mL 37% formaldehyde in 130 mL ethanol was heated to reflux. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 6 days, the mixture was allowed to cool to room temperature then the reaction medium was thoroughly chilled at 0°C and the precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 2 hours to yield 13.36 g (52.97 mmol) of **IV-21** in **47% yield** as white powder.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.17 ($CH_2Cl_2$/MeOH 99:1);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 400 MHz) | 8.16 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 2.7 Hz), 7.78-7.89 (m, 5H, C$^2$***H*** & PhthC$^{ar}$***H***), 7.22 (ddd, 1H, C$^5$***H***, *J* = 8.3, 2.8, 1.3 Hz), 7.10 (dd, 1H, C$^4$***H***, *J* = 8.3, 4.6 Hz), 6.88 (t, 1H, N***H***, *J* = 7.1 Hz), 5.02 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>(DMSO, 100 MHz) | 167.9 (Phth***C***=O), 142.4 (***C***$^3$), 138.4 (***C***$^2$), 135.8 (***C***$^2$), 134.7 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 123.5 (***C***$^5$), 123.2 (***C***$^8$), 118.2 (***C***$^4$), 46.6 (NH***C***H$_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3689, 3437, 1773, 1716, 1590, 1508, 1485, 1469, 1448, 1408, 1348, 1331, 1281, 1241, 1195, 1165, 1089, 985. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 254 ($MH^+$). |

**N-(4-Fluoro-phenyl)-2-chloro-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-acetamide** **IV-22**

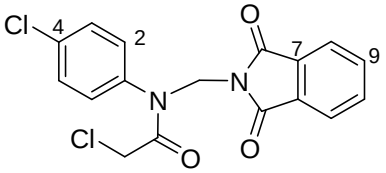



$C_{17}H_{12}ClFN_2O_3$
M= 346.1 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (9.0 mL, 12.7 g, 112.3 mmol, 2.2 eq) was slowly added to a stirred yellow suspension of **IV-12** (13.84 g, 51.25 mmol, 1.0 eq) in 102 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became white suspension then colourless solution. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by TLC and after 4 hours, starting material was totally consumed. The temperature was allowed to cool, the reaction medium was thoroughly chilled in an ice bath and the precipitate was filtered, rinced once with cold toluene then dried *in vacuo* at 25°C for 12 hours to yield 15.79 g (45.62 mmol) of **IV-22** in **89% yield** as white crystals.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.44 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, red brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.63-7.89 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.19-7.25 (m, 2H, C$^2$***H***), 7.01-7.08 (m, 2H, C$^3$***H***), 5.64 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.80 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 166.9 (Phth***C***=O), 166.2 ($CH_2$***C***=O), 134.5 (***C***$^7$), 131.5 (***C***$^9$), 130.7 (d, ***C***$^2$, *J* = 8.6 Hz), 123.2 (***C***$^8$), 117.1 (d, ***C***$^3$, *J* = 22.7 Hz), 50.6 (br, N***C***$H_2$), 41.7 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 29925, 1781, 1727, 1683, 1602, 1509, 1469, 1434, 1390, 1363, 1319, 1290, 1272, 1239, 1192, 1173, 1154, 1135, 1094, 1047, 1024, 1009. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [347, 349] ($MH^+$), [48, 350] ($MH^+$), [364, 366] ($MNH_4^+$), [365, 367] ($MNH_4^+$). |

**N-(4-Chloro-phenyl)-2-chloro-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-acetamide** **IV-23**

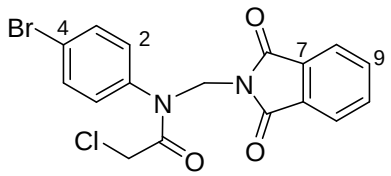



$C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_3$
M= 362.0 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (28.1 mL, 39.8 g, 352.6 mmol, 2.5 eq) was slowly added to a stirred yellow suspension of **IV-13** (40.35 g, 141.06 mmol, 1.0 eq) in 282 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became white suspension then colourless solution. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by TLC and after 3 hours, starting material was totally consumed. The temperature was allowed to cool, the reaction medium was thoroughly chilled in a ice bath and the precipitate was filtered, rinced once with cold toluene then dried *in vacuo* at 25°C for 4 hours to yield 39.00 g (107.74 mmol) of **IV-23** in **76% yield** as white powder.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.38 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, orange red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.69-7.88 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.34 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 8.5 Hz), 7.19 (d, 2H, C$^3$***H***, *J* = 7.8 Hz), 5.63 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.80 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 166.9 (Phth***C***=O), 166.1 ($CH_2$***C***=O), 137.1 (***C***$^1$), 135.5 (***C***$^4$), 134.5 (***C***$^7$), 131.5 (***C***$^9$), 130.3 (***C***$^2$/***C***$^3$), 130.0 (***C***$^2$/***C***$^3$), 123.2 (***C***$^8$), 50.6 (N***C***$H_2$), 41.7 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3089, 2955, 1781, 1727, 1682, 1614, 1493, 1470, 1434, 1398, 1362, 1319, 1289, 1269, 1235, 1192, 1173, 1147, 1135, 1094, 1045, 1026, 1015, 1008, 968. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [363, 365, 367] ($MH^+$), [364, 366, 368] ($MH^+$), [380, 382, 384] ($MNH_4^+$), [381, 383, 385] ($MNH_4^+$). |

**N-(4-Bromo-phenyl)-2-chloro-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-acetamide** **IV-24**

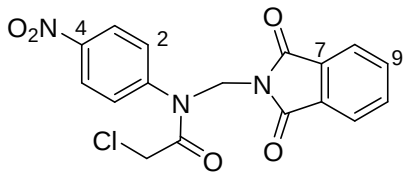



$C_{17}H_{12}BrClN_2O_3$
M= 406.0 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (16.3 mL, 23.1 g, 204.8 mmol, 2.2 eq) was slowly added to a stirred yellow suspension of **IV-01** (30.83 g, 93.1 mmol, 1.0 eq) in 190 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux. The yellow precipitate progressively disappeared in favor of a white precipitate. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. After one hour, starting material was totally consumed, the temperature was allowed to cool, the reaction medium was thoroughly chilled in a ice bath and the precipitate was filtered, rinced once with cold toluene then dried *in vacuo* at 25°C for 1 hour to yield 35.84 g (87.9 mmol) of **IV-24** in **95% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.16 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV very sensitive, deep orange with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.66-7.88 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.51 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 8.5 Hz), 7.13 (d, 2H, C$^3$***H***, *J* = 8.1 Hz), 5.64 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.80 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 167.0 (Phth***C***=O), 166.1 ($CH_2$***C***=O), 137.1 (***C***$^1$), 134.5 (***C***$^7$), 133.4 (***C***$^4$), 131.5 (***C***$^9$), 130.3 (***C***$^2$/***C***$^3$ merged), 123.9 (***C***$^8$), 50.6 (N***C***H$_2$), 41.8 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 1783, 1731, 1691, 1588, 1489, 1469, 1432, 1362, 1314, 1274, 1251, 1134, 1073, 1008. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [407, 409, 411] ($MH^+$), [408, 410, 412] ($MH^+$), [424, 426, 428] ($MNH_4^+$), [425, 427, 429] ($MNH_4^+$). |

**2-Chloro-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-N-(4-nitro-phenyl)-acetamide** **IV-25**

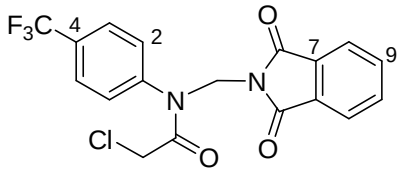



$C_{17}H_{12}ClN_3O_5$
M= 373.1 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (1.8 mL, 2.5 g, 22.2 mmol, 2.2 eq) was slowly added to a stirred yellow suspension of **IV-03** (3.00 g, 10.09 mmol, 1.0 eq) in 20 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became homogeneous. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR and after 4 hours, starting material was totally consumed. The temperature was allowed to cool, the reaction medium was thoroughly chilled in ice bath and the precipitate was filtered, rinced once with cold toluene then dried *in vacuo* at 25°C for 3 hours to yield 3.62 g (9.67 mmol) of **IV-25** in **96% yield** as white powder.

| | |
|---|---|
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.26 (d, 2H, C$^3$***H***, *J* = 8.8 Hz), 7.67-7.86 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.47 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 8.8 Hz), 5.69 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.05 (br, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 166.9 (Phth***C***=O), 165.9 (CH$_2$***C***=O), 144.6 (***C***$^4$), 134.8 (***C***$^7$), 131.3 (***C***$^9$), 129.7 (***C***$^1$), 129.1 (***C***$^2$), 128.3 (***C***$^2$), 125.2 (***C***$^3$), 124.0 (***C***$^8$), 51.1 (N***C***H$_2$), 41.4 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 1781, 1728, 1687, 1596, 1529, 1495, 1470, 1434, 1361, 1347, 1316, 1275, 1232, 1172, 1134, 1008. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [374, 376] (MH$^+$), [375, 377] (MH$^+$), [391, 393] (MNH$_4^+$), [392, 395] (MNH$_4^+$). |

**2-Chloro-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide** **IV-26**

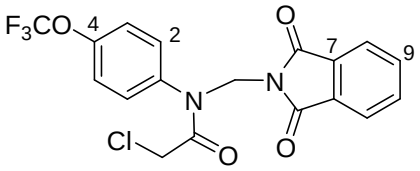



$C_{18}H_{12}ClF_3N_2O_3$
M= 396.1 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (9.2 mL, 13.1 g, 115.9 mmol, 2.2 eq) was slowly added to a stirred yellow suspension of **IV-15** (16.88 g, 52.7 mmol, 1.0 eq) in 105 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became homogeneous. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by TLC. The reaction being incomplete, more chloroacetyl chloride (5.0 mL, 1.2 eq then 18.0 mL, 4.3 eq) was added and after 72 hours, starting material was totally consumed. The temperature was allowed to cool, but no precipitate appeared even at 0°C and/or in reduced volume. The reaction mixture was poured in a mixture of 350 mL dichloromethane and 200 mL distilled water, the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The phases were separated, the organic phase was then washed once with saturated sodium carbonate solution and once with brine, then dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting brown solid was dried *in vacuo* at 25°C for 2 hours to yield 21.42 g (22.82 mmol) of **IV-26** ***as impure crude product used without purification***.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.46 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, orange brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.70-7.86 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.67 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 8.3 Hz), 7.40 (dd, 2H, C$^3$***H***, *J* = 7.9, 4.3 Hz), 5.67 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.83 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |

**2-Chloro-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-N-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-acetamide** **IV-27**

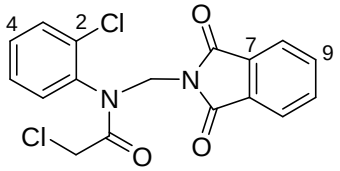



$C_{18}H_{12}ClF_3N_2O_4$
M= 412.0 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (11.8 mL, 16.7 g, 148.1 mmol, 2.2 eq) was slowly added to a stirred yellow suspension of **IV-16** (22.64 g, 67.32 mmol, 1.0 eq) in 134 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became homogeneous. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by TLC. The reaction being incomplete, more chloroacetyl chloride (twice 6.0 mL, 1.1 eq) was added and after 48 hours, starting material was totally consumed. The temperature was allowed to cool, but no precipitate appeared even at 0°C and/or in reduced volume. The reaction mixture was poured in a mixture of 400 mL dichloromethane and 200 mL distilled water, the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The phases were separated, the organic phase was then washed once with saturated sodium carbonate solution and once with brine, then dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting yellow solid was dried *in vacuo* at 25°C for 12 hours to yield 26.84 g (65.15 mmol) of **IV-27** as very clean crude product used without purification.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.57 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, red brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.66-7.87 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.31 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 7.9 Hz), 7.21 (d, 2H, C$^3$***H***, *J* = 8.4 Hz), 5.63 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.81 (s br, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 166.9 (Phth***C***=O), 166.1 ($CH_2$***C***=O), 137.0 (***C***$^1$), 134.5 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 130.46 (***C***$^4$), 130.44 (***C***$^3$), 123.8 (***C***$^8$), 122.1 (***C***$^2$), 120.3 (d, ***C***$^8$, *J* = 258.6 Hz), 50.8 (br, N***C***$H_2$), 41.8 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2954, 2429, 1781, 1726, 1684, 1614, 1509, 1469, 1434, 1390, 1363, 1319, 1259, 1176, 1103, 1089, 1046, 1027, 1017, 1009, 968. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [413, 415] ($MH^+$), [414, 416] ($MH^+$), [430, 432] ($MNH_4^+$), [431, 433] ($MNH_4^+$). |

**2-Chloro-N-(2-chloro-phenyl)-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-acetamide** **IV-28**

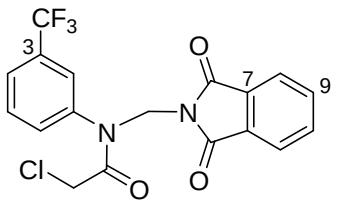



$C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_3$
M= 362.0 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (4.2 mL, 5.9 g, 52.3 mmol, 2.5 eq) was slowly added to a stirred suspension of **IV-17** (6.00 g, 20.93 mmol, 1.0 eq) in 42 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became homogeneous. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by TLC and after 8 hours, starting material was totally consumed. The temperature was allowed to cool, the reaction medium was thoroughly chilled in a ice bath and the precipitate was filtered, rinced once with cold toluene then dried *in vacuo* at 25°C for 2 hours to yield 7.40 g (20.38 mmol) of **IV-28** in **97% yield** as colourless crystals.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.74 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, red brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.61-7.85 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.44 (dd, 1H, C$^3$***H***, *J* = 7.6 Hz), 7.-20-7.35 (m, 3H, C$^4$***H*** & C$^5$***H*** & C$^6$***H***), 5.83 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.4 Hz), 5.42 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.4 Hz), 3.76 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 13.4 Hz), 3.70 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 13.4 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 166.9 (Phth***C***=O), 166.1 ($CH_2$***C***=O), 136.3 (***C***$^1$), 134.4 (***C***$^7$), 133.9 (***C***$^3$), 131.7 (***C***$^5$), 131.3 (***C***$^4$), 131.0 (***C***$^2$), 130.9 (***C***$^9$), 128.4 (***C***$^6$), 123.7 (***C***$^8$), 49.5 (N***C***$H_2$), 41.9 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2953, 1782, 1728, 1690, 1615, 1481, 1470, 1434, 1397, 1362, 1319, 1290, 1255, 1236, 1191, 1174, 1149, 1075, 1042, 1018, 1006. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [327, 329, 331], [363, 365, 367] ($MH^+$), [364, 366, 368] ($MH^+$), [380, 382, 384] ($MNH_4^+$), [381, 383, 385] ($MNH_4^+$). |

**2-Chloro-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide** **IV-29**



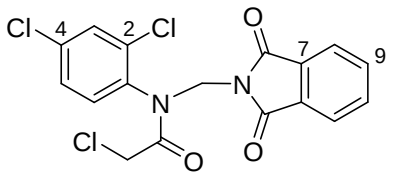

$C_{18}H_{12}ClF_3N_2O_3$
M= 396.1 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (1.7 mL, 2.3 g, 20.6 mmol, 2.2 eq) was slowly added to a stirred suspension of **IV-07** (3.0 g, 9.37 mmol, 1.0 eq) in 19 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became homogeneous. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by TLC and after 6 hours, starting material was totally consumed(*). The temperature was allowed to cool, but no precipitate appeared even at 0°C and/or in reduced volume. The reaction mixture was poured in a mixture of 60 mL dichloromethane and 400 mL distilled water, the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The phases were separated, the organic phase was then washed once with saturated sodium carbonate solution and once with brine, then dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was incorporated in silica then was purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane:methanol 100:0 to 99:1) to give 1.97 g (4.96 mmol) of **IV-29** in **53% yield** as white solid along with 1.20 g (3.75 mmol) of unreacted starting material in **40% yield**.

(*) Monitoring should preferably be done by 1H NMR in this experiment

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.46 ($CH_2Cl_2$/MeOH 99:1);<br>UV very sensitive, red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.69-7.83 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.44-7.67 (m, 4H, C$^{ar}$***H***), 5.66 (s, 2H, NC$\boldsymbol{H}_2$,), 3.80 (s br, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 167.0 (Phth***C***=O), 166.0 (***C***=O), 139.4 (***C$^1$***), 134.6 (***C$^7$***), 132.4 (q, ***C$^4$***, *J* = 3.1 Hz), 134.5 (***C$^{ar}$***), 131.4 (***C$^9$***), 130.8 (q, ***C$^2$***, *J* = 3.1 Hz), 125.9 (q, ***C$^5$***, *J* = 1.5 Hz), 123.8 (***C$^8$***), 121.8 (***C$^6$***), 50.8 (N***C***$H_2$), 41.7 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 1780, 1728, 1686, 1601, 1492, 1469, 1449, 1364, 1326, 1233, 1177, 1139, 1071. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [319, 321], [397, 399] ($MH^+$), [398, 400] ($MH^+$), [414, 416] ($MNH_4^+$), [415, 417] ($MNH_4^+$). |

**2-Chloro-N-(2,4-dichloro-phenyl)-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-acetamide** **IV-30**

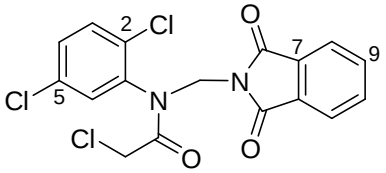



$C_{17}H_{11}Cl_3N_2O_3$
M= 396.0 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (1.6 mL, 2.3 g, 20.6 mmol, 2.2 eq) was slowly added to a stirred orange suspension of **IV-05** (3.00 g, 9.34 mmol, 1.0 eq) in 20 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became homogeneous. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR and after 8 hours, starting material was totally consumed. The temperature was allowed to cool, the reaction medium was thoroughly chilled in a ice bath and the precipitate was filtered, rinced once with cold toluene then dried *in vacuo* at 25°C for 2 hours to yield 3.23 g (8.12 mmol) of **IV-30** in **87% yield** as brown green solid.

| | |
|---|---|
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.66-7.93 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.51 (s br, 1H, C$^3$***H***), 7.29 (s br, 2H, C$^5$***H*** & C$^6$***H***), 5.86 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.4 Hz), 5.42 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.4 Hz), 3.80 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 13.7 Hz), 3.73 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 13.7 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 167.0 (Phth***C***=O), 166.0 (CH$_2$***C***=O), 136.5 (***C***$^1$), 135.1(***C***$^4$), 134.5 (br, ***C***$^2$ & ***C***$^7$ merged), 132.1 (***C***$^3$), 131.5 (***C***$^9$), 130.8 (***C***$^5$), 128.8 (***C***$^6$), 123.8 (***C***$^8$), 49.6 (N***C***H$_2$), 41.7 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2952, 1782, 1728, 1692, 1602, 1481, 1433, 1398, 1382, 1361, 1318, 1281, 1232, 1174, 1139, 1103, 1073, 1018, 1006. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [363, 365, 367], [364, 366, 368], [397, 399, 401] (MH$^+$), [398, 400, 402] (MH$^+$), [414, 416, 418] (MNH$_4^+$), [415, 417, 419] (MNH$_4^+$). |

**2-Chloro-N-(2,5-dichloro-phenyl)-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-acetamide** **IV-31**

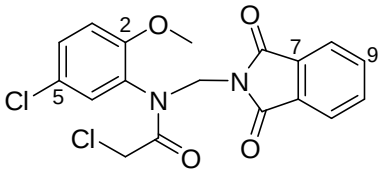



$C_{17}H_{11}Cl_3N_2O_3$
M= 396.0 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (3.7 mL, 5.3 g, 46.7 mmol, 2.5 eq) was slowly added to a stirred suspension of **IV-04** (6.00 g, 18.68 mmol, 1.0 eq) in 37 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became homogeneous. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by TLC and after 8 hours, starting material was totally consumed. The temperature was allowed to cool, the reaction medium was thoroughly chilled in a ice bath and the precipitate was filtered, rinced once with cold toluene then dried *in vacuo* at 25°C for 6 hours to yield 7.09 g (17.84 mmol) of **IV-31** in **96% yield** as white crystals.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.68 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, red brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.68-7.89 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.29-7.47 (m, 3H, C$^3$***H*** & C$^4$***H*** & C$^6$***H***), 5.81 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.4 Hz), 5.46 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.4 Hz), 3.82 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 13.7 Hz), 3.76 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 13.7 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 167.0 (Phth***C***=O), 165.8 ($CH_2$***C***=O), 137.5 (***C***$^1$), 134.5 (***C***$^7$), 133.9 (***C***$^5$), 132.3 (***C***$^3$), 131.6 (br, ***C***$^2$ & ***C***$^6$ merged), 131.5 (***C***$^9$), 131.2 (***C***$^4$), 123.8 (***C***$^8$), 49.7 (N***C***$H_2$), 41.7 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 1782, 1728, 1693, 1602, 1583, 1471, 1433, 1404, 1352, 1318, 1279, 1231, 1175, 1139, 1095, 1039, 1008. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [397, 399, 401]($MH^+$), [398, 400, 402] ($MH^+$), [414, 416, 418] ($MNH_4^+$), [415, 417, 419] ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(5-chloro-2-methoxy-phenyl)-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-32**

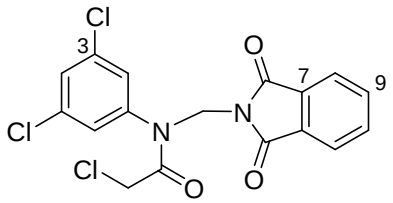



$C_{18}H_{14}Cl_2N_2O_4$
M= 392.0 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (3.3 mL, 4.7 g, 41.4 mmol, 2.2 eq) was slowly added to a stirred orange suspension of **IV-18** (5.95 g, 18.83 mmol, 1.0 eq) in 37 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became homogeneous. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by TLC and after 8 hours, starting material was totally consumed. The temperature was allowed to cool, the reaction medium was thoroughly chilled in a ice bath and the precipitate was filtered, rinced once with cold toluene then dried *in vacuo* at 25°C for 2 hours to yield 16.45 g (41.56 mmol) of **IV-32** in **91% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.50 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, deep orange red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.64-7.88 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.32 (dd, 1H, C$^4$***H***, *J* = 8.8, 1.7 Hz), 7.20(d, 1H, C$^6$***H***, *J* = 1.6 Hz), 6.84 (dd, 1H, C$^3$***H***, *J* = 8.8 Hz), 5.72 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.3 Hz), 5.49 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.2 Hz), 3.83 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 13.8 Hz), 3.77 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 13.8 Hz), 3.68 (s, 3H, C$^2$OC***H***$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 166.9 (Phth***C***=O), 165.4 ($CH_2$***C***=O), 153.5 (***C***$^2$), 133.3 (***C***$^7$), 130.6 (***C***$^9$), 129.8 (***C***$^1$), 129.4 (***C***$^4$), 127.1 (***C***$^5$), 124.8 (***C***$^6$), 122.5 (***C***$^8$), 111.9 (***C***$^3$), 54.8 (C$^2$O***C***H$_3$), 48.4 (N***C***H$_2$), 40.8 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3016, 2948, 2842, 1780, 1727, 1691, 1597, 1498, 1469, 1463, 1443, 1393, 1356, 1318, 1286, 1229, 1182, 1151, 1136, 1096, 1027, 1009. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [393, 395, 397] ($MH^+$), [394, 396, 398] ($MH^+$), [410, 412, 414] ($MNH_4^+$), [411, 413, 415] ($MNH_4^+$). |

**2-Chloro-N-(3,5-dichloro-phenyl)-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-acetamide** **IV-33**

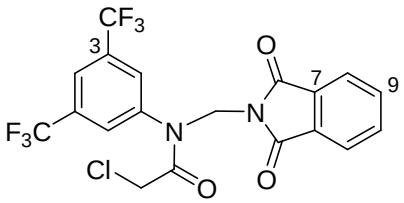



$C_{17}H_{11}Cl_3N_2O_3$
M= 396.0 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (8.0 mL, 11.4 g, 100.0 mmol, 2.2 eq) was slowly added to a stirred suspension of **IV-19** (14.64 g, 45.74 mmol, 1.0 eq) in 91 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became homogeneous. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by TLC and after 4 hours, starting material was totally consumed. The temperature was allowed to cool, the reaction medium was thoroughly chilled in a ice bath and the precipitate was filtered, rinced once with cold toluene then dried *in vacuo* at 25°C for 4 hours to yield 6.31 g (16.10 mmol) of **IV-33** in **86% yield** as beige solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.50 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, deep orange red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.68-7.95 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.39 (s, 1H, C$^4$***H***), 7.21 (s, 2H, C$^2$***H***), 5.60 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.86 (s br, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 166.9 (Phth***C***=O), 165.9 (***C***=O), 140.9 (***C***$^1$), 136.1 (***C***$^4$), 134.6 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 129.8 (***C***$^4$), 127.5 (***C***$^2$), 123.9 (***C***$^8$), 51.2 (N***C***H$_2$), 41.6 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3084, 2953, 1779, 1727, 1688, 1584, 1570, 1470, 1439, 1398, 1381, 1358, 1317, 1289, 1274, 1243, 1225, 1175, 1151, 1141, 1113, 1099, 1089, 1066, 1027, 1010. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [397, 399, 401] ($MH^+$), [398, 400, 402] ($MH^+$), [414, 416, 418] ($MNH_4^+$), [415, 417, 419] ($MNH_4^+$). |

**N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-chloro-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-acetamide** **IV-34**

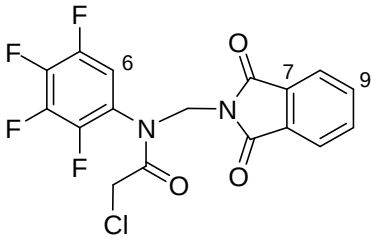



$C_{19}H_{11}ClF_6N_2O_3$
M= 464.0 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (6.3 mL, 9.0 g, 79.3 mmol, 2.2 eq) was slowly added to a stirred suspension of **IV-09** (14.00 g, 36.05 mmol, 1.0 eq) in 72 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became homogeneous. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by TLC. The reaction being incomplete, more chloroacetyl chloride (6.3 mL, 9.0 g, 79.3 mmol, 2.2 eq) was added and after 48 hours, starting material was totally consumed. The temperature was allowed to cool, but no precipitate appeared even at 0°C and/or in reduced volume. The reaction mixture was poured in a mixture of 100 mL dichloromethane and 80 mL distilled water, the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The phases were separated, the organic phase was then washed once with saturated sodium carbonate solution and once with brine, then dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The dichloromethane of the organic phase was evaporated in vacuo and the resulting toluene based organic phase was stored in fridge for 72 hours. The resulting precipitate was filtered and dried *in vacuo* at 25°C for 3 hours to yield 8.13 g (17.50 mmol) of **IV-34** as beige crystals.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.50 (Tol/AcOEt 80:20);<br>UV very sensitive, orange red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.89 (s, 1H, C$^4$***H***), 7.71-7.86 (m, 6H, PhthC$^{ar}$***H*** & C$^2$***H***), 5.65 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.88 (s br, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 167.0 (Phth***C***=O), 166.0 (CH$_2$***C***=O), 140.7 (***C***$^1$), 134.8 (***C***$^7$), 133.4 (q, ***C***$^3$, *J* = 35.0 Hz), 131.3 (***C***$^9$), 129.4 (br, ***C***$^4$), 123.9 (***C***$^8$), 123.0 (***C***$^2$), 122.5 (q, ***C***F$_3$, *J* = 273.0 Hz), 51.4 (N***C***H$_2$), 41.3 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 1779, 1728; 1689; 1602; 1469; 1388; 1344; 1315; 1279; 1228; 1187; 1148; 1108; 1063. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [465, 467, 469] (MH$^+$), [466, 468, 470] (MH$^+$), [482, 484, 486] (MNH$_4^+$), [483, 485, 487] (MNH$_4^+$). |

**2-Chloro-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-N-(2,3,4,5-tetrafluoro-phenyl)-acetamide** **IV-35**

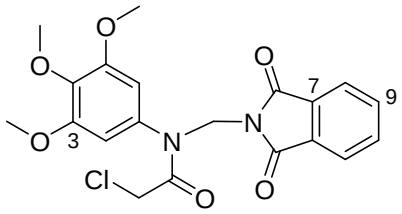



$C_{17}H_9ClF_4N_2O_3$
M= 400.0 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (3.7 mL, 5.2 g, 46.0 mmol, 2.2 eq) was slowly added to a stirred orange suspension of **IV-10** (6.78 g, 20.90 mmol, 1.0 eq) in 42 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became homogeneous. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by TLC and after 9 hours, starting material was totally consumed. The temperature was allowed to cool, the reaction mixture was poured in a mixture 80 mL dichloromethane and 75 mL distilled water. The pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate, the phases were separated, the organic phase was washed once with saturated sodium carbonate solution, once with brine, then dried with magnesium sulfate, filtered. The toluene of the organic phase were removed in vacuo and the solution was stored in the fridge overnight. The resulting precipitate was then filtered, rinced once with cold toluene then dried *in vacuo* at 25°C for 2 hours to yield 6.28 g (15.66 mmol) of **IV-35** in **75% yield** as white powder.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.54 (Tol/AcOEt 60:40);<br>UV very sensitive, red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.67-7.97 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 6.80-7.15 (m br, 1H, C$^2$***H***), 5.37-5.92 (m br, 2H, NC***H***$_2$), 4.78 (s br, 0.6H, C***H***$_2$C=O), 3.84 (s br, 1.4H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 167.0 (Phth***C***=O), 165.8 (CH$_2$***C***=O), 148.2 (m, ***C***$^{ar}$F), 146.4 (m, ***C***$^{ar}$F), 145.8 (m, ***C***$^{ar}$F), 144.0 (m, ***C***$^{ar}$F), 142.8 (m, ***C***$^{ar}$F), 140.2 (m, ***C***$^{ar}$F), 134.8 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 124.0 (***C***$^8$), 123.2 (m, ***C***$^1$), 112.9 (m, ***C***$^6$), 50.2 (br, N***C***H$_2$), 41.0 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3080, 1779, 1728, 1695, 1629, 1526, 1499, 1470, 1434, 1404, 1377, 1341, 1314, 1252, 1209, 1192, 1126, 1105, 1089, 1050, 1000. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [401, 403] (MH$^+$), [402, 404] (MH$^+$), [418, 420] (MNH$_4^+$), [419, 421] (MNH$_4^+$). |

**2-Chloro-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-N-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetamide** **IV-36**

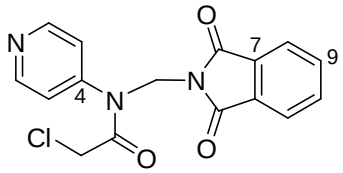



$C_{20}H_{19}ClN_2O_6$
M= 418.1 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (5.1 mL, 7.3 g, 64.3 mmol, 2.2 eq) was slowly added to a stirred orange suspension of **IV-02** (10.0 g, 29.21 mmol, 1.0 eq) in 58 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux and fastly became homogeneous. The reaction was monitored for the disappearance of the starting material by TLC and after 8 hours, starting material was totally consumed. The temperature was allowed to cool, the reaction medium was thoroughly chilled in a ice bath and the precipitate was filtered, rinced once with cold toluene then dried *in vacuo* at 25°C for 2 hours to yield 9.56 g (22.82 mmol) of **IV-36** in **78% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.83 ($CH_2Cl_2$/MeOH 95:5);<br>UV very sensitive, deep orange with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.67-7.86 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 6.44 (s, 2H, C$^2$***H***), 5.64 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.88 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 3.79 (s, 3H, C$^4$OC***H***$_3$), 3.71 (s, 6H, C$^3$OC***H***$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 167.0 (Phth***C***=O), 166.4 ($CH_2$***C***=O), 153.8 (***C***$^3$), 134.5 (***C***$^7$), 133.5 (***C***$^1$), 131.6 (***C***$^9$), 123.6 (***C***$^8$), 106.0 (***C***$^4$), 103.1 (***C***$^2$), 61.0 (C$^4$O***C***H$_3$), 56.3 (C$^3$O***C***H$_3$), 50.6 (N***C***H$_2$), 41.9 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3011, 2942, 2836, 1780, 1727, 1679, 1595, 1504, 1465, 1434, 1417, 1389, 1371, 1327, 1253, 1232, 1174, 1131, 1080, 1036, 1002. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [419, 421] ($MH^+$), [420, 422] ($MH^+$), [436, 438] ($MNH_4^+$), [437, 439] ($MNH_4^+$). |

**2-Chloro-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-N-pyridin-4-yl-acetamide** **IV-37**



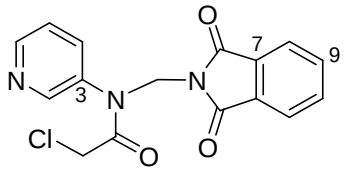

$C_{16}H_{12}ClN_3O_3$
M= 329.1 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (12.8 mL, 18.2 g, 161.1 mmol, 2.5 eq) was slowly added to a stirred orange suspension of **IV-20** (16.3 g, 64.43 mmol, 1.0 eq) in 129 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux. After 8 hours, the temperature was allowed to cool, the dark precipitate was filtered and purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane:methanol 99.5:0.5 to 95:5) to give 700 mg (2.12 mmol) of **IV-37** in **3% yield** as amber solid together with 15.44 g (61.21 mmol) of unreacted starting material in **95% yield**.

(*) Starting material not soluble in toluene, even at reflux, and product very poorly soluble in dichloromethane.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.60 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, pale red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.67 (dd, 2H, C$^2$***H***, *J* = 4.5, 1.6 Hz), 7.59-7.90 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.25 (dd, 2H, C$^3$***H***, *J* = 5.0, 2.1 Hz), 5.67 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.00 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 166.9 (Phth***C***=O), 165.8 ($CH_2$***C***=O), 151.8 (***C***$^4$), 146.8 (***C***$^2$), 134.7 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 123.9 (***C***$^8$), 123.0 (***C***$^3$), 50.8 (NH***C***$H_2$), 41.5 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3691, 3607, 1779, 1727, 1602, 1470, 1363. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 254, 328. |

**2-Chloro-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-N-pyridin-3-yl-acetamide** **IV-38**

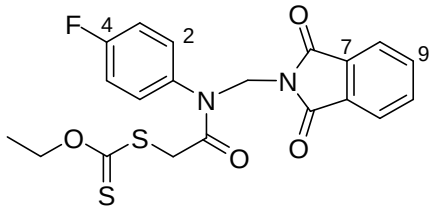



$C_{16}H_{12}ClN_3O_3$
M= 329.1 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (10.2 mL, 14.5 g, 128.9 mmol, 2.5 eq) was slowly added to a stirred suspension of **IV-21** (12.98 g, 51.44 mmol, 1.0 eq) in 103 mL toluene at room temperature under nitrogen and the resulting mixture was then heated to reflux. After 7 hours, the temperature was allowed to cool. A dark and very tough solid has appeared in the reaction mixture and laid in the flask's bottom. The liquid part of the reaction mixture was filtered and was taken up in a mixture of dichloromethane and methanol, then washed three times with a saturated sodium carbonate solution, once with brine, then was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (12.0 g, brown solid) was incorporated in silica then was purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane:methanol 99.5:0.5) to give 3.21 g (9.72 mmol) of **IV-38** in **19% yield** as brown solid together with 674 mg (2.67 mmol) of unreacted starting material in **5% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.21 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, pale red wit |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.61 (s br, 1H, C$^2$***H***), 8.46 (s br, 1H, C$^6$***H***), 7.59-7.87 (m, 5H, PhthC$^{ar}$***H*** & C$^5$***H***), 7.37 (dd, 2H, C$^4$***H***, *J* = 7.7, 4.8 Hz), 5.64 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.78 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 166.9 (Phth***C***=O), 166.1 ($CH_2$***C***=O), 150.5 (***C***$^3$), 149.8 (***C***$^6$), 136.4 (***C***$^2$), 135.5 (***C***$^5$), 134.6 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 124.4 (***C***$^4$), 123.9 (***C***$^8$), 50.8 (NH***C***$H_2$), 41.6 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3053, 2986, 2685, 1781, 1728, 1687, 1602, 1480, 1470, 1423, 1401, 1362, 1317, 1265, 1192, 1174, 1148, 1135, 1059, 1030, 1017, 1007. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [330, 332] ($MH^+$), [331, 333] ($MH^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-(4-fluoro-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-39**

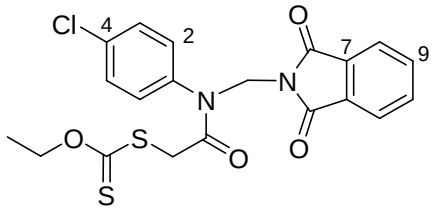



$C_{20}H_{17}FN_2O_4S_2$
M= 432.1 g.mol$^{-1}$

To a solution of **IV-22** (15.76 g, 45.54 mmol) in 91 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (8.40 g, 52.37 mmol, 1.15 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, 300 mL water and ice were added, the resulting mixture was stirred for 15 minutes and the white precipitate was filtered, rinced once with cold water then dried *in vacuo* at 25°C for 3 hours to yield 19.00 g (43.96 mmol) of **IV-39** in **97% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.58 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, yellow red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.63-7.90 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.22-7.35 (m, 2H, C$^2$***H***), 7.02-7.11 (m, 2H, C$^3$***H***), 5.64 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.58 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.72 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.37 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.4 (***C***=S), 167.0 (Phth***C***=O), 166.6 (CH$_2$***C***=O), 135.1 (d, ***C***$^1$, *J* = 7.1 Hz), 134.4 (***C***$^7$), 131.6 (***C***$^9$), 130.8 (d, ***C***$^2$, *J* = 8.6 Hz), 123.7 (***C***$^8$), 117.0 (d, ***C***$^3$, *J* = 22.9 Hz), 70.6 (O***C***H$_2$CH$_3$), 50.6 (N***C***H$_2$), 40.0 (***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2986, 1730, 1687, 1509, 1469, 1362, 1311, 1268, 1233, 1146, 1114, 1092, 1054, 1006, 966. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 373, 433 (MH$^+$), 450 (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-(4-chloro-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-40**

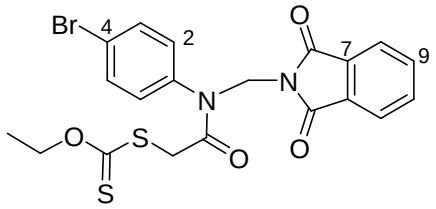



$C_{20}H_{17}ClN_2O_4S_2$
M= 448.0 g.mol$^{-1}$

To a solution of **IV-23** (38.81 g, 107.20 mmol) in 214 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (19.76 g, 123.3 mmol, 1.15 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, 300 mL water and ice were added, the resulting mixture was stirred for 15 minutes and the white precipitate was filtered, rinced once with cold water then dried *in vacuo* at 25°C for 10 hours to yield 47.95 g (106.95 mmol) of **IV-40** in **quantitative yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.52 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, yellow red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.68-7.90 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.37 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 8.5 Hz), 7.25 (d, 2H, C$^3$***H***, *J* = 9.0 Hz), 5.64 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.57 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.72 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.37 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.4 (***C***=S), 167.0 (Phth***C***=O), 166.5 (CH$_2$***C***=O), 137.7 (***C***$^1$), 134.4 (***C***$^7$), 131.9 (***C***$^4$), 131.5 (***C***$^9$), 130.3 (***C***$^2$/***C***$^3$ merged), 123.7 (***C***$^8$), 70.6 (O***C***H$_2$CH$_3$), 50.6 (N***C***H$_2$), 40.0 (***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2987, 1781, 1727, 1677, 1602, 1492, 1470, 1442, 1398, 1362, 1314, 1289, 1236, 1176, 1146, 1113, 1094, 1052, 1007, 1015. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [389, 391], [390, 392], [449, 451] ($MH^+$), [450, 452] ($MH^+$), [466, 468] ($MNH_4^+$), [467, 469] ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-(4-bromo-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-41**

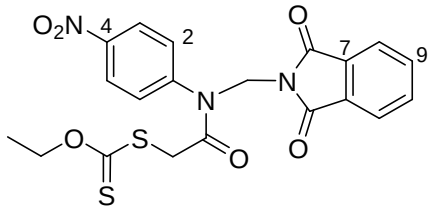



$C_{20}H_{17}BrN_2O_4S_2$
M= 492.0 g.mol$^{-1}$

To a solution of **IV-24** (1.0 g, 2.45 mmol) in 5 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (432 mg, 2.70 mmol, 1.1 eq) in 4 parts over 20 min and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, the resulting mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in dichloromethane and washed twice with distilled water. The combined aqueous phase was then extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to yield 1.20g (2.43 mmol) of **IV-41** in **99% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.26 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV very sensitive, deep yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.67-7.89 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.53 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 8.4 Hz), 7.20 (d, 2H, C$^3$***H***, *J* = 8.3 Hz), 5.64 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.57 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.71 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.37 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.4 (***C***=S), 167.0 (Phth***C***=O), 166.4 (CH$_2$***C***=O), 138.3 (***C***$^1$), 134.5 (***C***$^7$), 133.3 (***C***$^4$), 131.5 (***C***$^9$), 130.6 (***C***$^2$/***C***$^3$ merged), 123.8 (***C***$^8$), 70.7 (O***C***H$_2$CH$_3$), 50.6 (N***C***H$_2$), 40.0 (***C***H$_2$C=O), 13.8 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2986, 1781, 1727, 1677, 1488, 1470, 1398, 1362, 1313, 1236, 1174, 1146, 1113, 1052, 1007. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [355, 357], [433, 435], [493, 495] ($MH^+$), [510, 512] ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-(4-nitro-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-42**

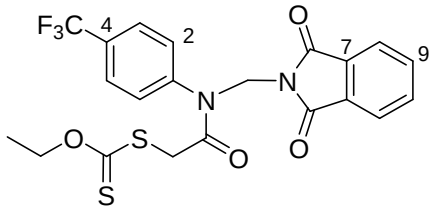



$C_{20}H_{17}N_3O_6S_2$
M= 459.1 g.mol$^{-1}$

To a solution of **IV-25** (3.54 g, 9.46 mmol) in 40 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (1.7 g, 10.4 mmol, 1.1 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, 150 mL water and ice were added, the resulting mixture was stirred for 15 minutes and the white precipitate was filtered, rinced once with cold water then dried *in vacuo* at 25°C for 6 hours to yield 4.20 g (9.14 mmol) of **IV-42** in **97% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.28 (d, 2H, C$^3$***H***, *J* = 8.8 Hz), 7.68-7.90 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.54 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 8.8 Hz), 5.70 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.57 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.83 (s br, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.37 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.4 (***C***=S), 167.0 (Phth***C***=O), 166.2 (CH$_2$***C***=O), 147.7 (***C***$^4$), 145.3 (***C***$^1$), 134.6 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 129.9 (***C***$^2$), 125.2 (***C***$^3$), 123.9 (***C***$^8$), 70.9 (O***C***H$_2$CH$_3$), 51.0 (N***C***H$_2$), 40.0 (***C***H$_2$C=O), 13.8 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 1781, 1727, 1682, 1596, 1529, 1495, 1470, 1362, 1346, 1311, 1237, 1144, 1113, 1051, 1006. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 322, 372, 382, 389. |

**Dithiocarbonic acid {[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-43**

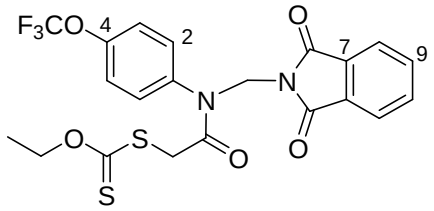



$C_{21}H_{17}F_3N_2O_4S_2$
M= 482.1 g.mol$^{-1}$

To a solution of **IV-26** (21.4 g, roughly 53.4 mmol) in 54 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (10.8 g, 67.5 mmol, 1.25 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, the resulting mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in dichloromethane and washed twice with distilled water. The combined aqueous phase was then extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was then purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane:methanol 100:0 to 99:1) to give 11.11 g (23.04 mmol) of **IV-43** in **44% yield over two steps** as beige powder.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.18 ($CH_2Cl_2$ 100)<br>UV very sensitive, yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.70-7.85 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.68 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 8.2 Hz), 7.47 (d, 2H, C$^3$***H***, *J* = 7.5 Hz), 5.67 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.56 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.72 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.36 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.3 (***C***=S), 167.0 (Phth***C***=O), 166.3 (CH$_2$***C***=O), 142.8 (***C***$^1$), 134.5 (***C***$^7$), 131.5 (***C***$^9$), 129.5 (br, ***C***$^3$), 127.13 (br, ***C***$^2$), 127.10 (***C***$^2$/***C***$^3$), 123.8 (***C***$^8$), 123.5 (q, ***C***F$_3$, *J* = 272.2 Hz), 70.7 (O***C***H$_2$CH$_3$), 50.9 (N***C***H$_2$), 39.9 (***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2987, 1781, 1727, 1682, 1614, 1518, 1470, 1442, 1363, 1324, 1237, 1174, 1138, 1113, 1089, 1069, 1051, 1017, 1007. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 423, 483 ($MH^+$), 500 ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-44**

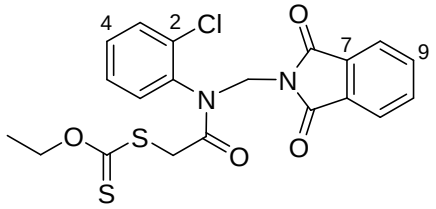



$C_{21}H_{17}F_3N_2O_5S_2$
M= 498.1 g.mol$^{-1}$

To a solution of **IV-27** (26.85 g, 65.15 mmol) in 81 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (12.0 g, 74.9 mmol, 1.15 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, the resulting mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in dichloromethane and washed twice with distilled water. The combined aqueous phase was then extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was then purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether:dichloromethane 90:10 to 0:100) to give 25.02 g (50.24 mmol) of **IV-44** in **77% yield** as yellow solid.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.62 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, deep yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.64-7.90 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.37 (d, 2H, C$^2$***H***, *J* = 8.4 Hz), 7.23 (d, 2H, C$^3$***H***, *J* = 8.4 Hz), 5.64 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.57 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.72 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.36 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.4 (***C***=S), 167.0 (Phth***C***=O), 166.5 (CH$_2$***C***=O), 137.7 (***C***$^1$), 134.4 (***C***$^7$), 131.5 (***C***$^9$), 130.7 (br, ***C***$^4$ **&** ***C***$^3$ merged), 123.7 (***C***$^8$), 122.1 (***C***$^2$), 70.7 (O***C***H$_2$CH$_3$), 50.8 (N***C***H$_2$), 40.0 (***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2988, 1781, 1727, 1678, 1612, 1509, 1470, 1388, 1363, 1313, 1259, 1237, 1177, 1147, 1113, 1089, 1052, 1016, 1007. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 499 (MH$^+$), 516 (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(2-chloro-phenyl)-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-45**

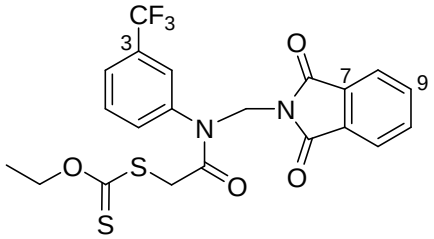



$C_{20}H_{17}ClN_2O_4S_2$
M= 448.0 g.mol$^{-1}$

To a solution of **IV-28** (7.36 g, 20.32 mmol) in 41 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (3.6 g, 22.4 mmol, 1.10 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, 80 mL water and ice were added, the resulting mixture was stirred for 15 minutes and the white precipitate was filtered, rinced once with cold water then dried *in vacuo* at 25°C for 4 hours to yield 7.81 g (17.44 mmol) of **IV-45** in **86% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.56 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, green blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.66-7.86 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.50 (dd, 1H, C$^3$***H***, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 7.40 (dd, 1H, C$^6$***H***, *J* = 7.5, 1.8 Hz), 7.36 (td, 1H, C$^4$***H***, *J* = 7.8, 2.1 Hz), 7.32 (td, 1H, C$^5$***H***, *J* = 7.5, 1.7 Hz), 5.85 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.4 Hz), 5.51 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.4 Hz), 4.57 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.78 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 16.1 Hz), 3.67 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 16.1 Hz), 1.36 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz),. |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.2 (***C***=S), 167.0 (Phth***C***=O), 166.5 (CH$_2$***C***=O), 136.9 (***C***$^1$), 134.3 (***C***$^7$), 134.0 (***C***$^3$), 131.7 (***C***$^5$), 131.5 (***C***$^4$/***C***$^2$ merged), 130.8 (***C***$^9$), 128.4 (***C***$^6$), 123.7 (***C***$^8$), 70.5 (O***C***H$_2$CH$_3$), 49.5 (N***C***H$_2$), 39.6 (***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2986, 1782, 1727, 1683, 1602, 1481, 1470, 1438, 1397, 1362, 1314, 1282, 1236, 1176, 1147, 1113, 1052, 1005. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [389, 391], [390, 392], [449, 451] (MH$^+$), [450, 452] (MH$^+$), [466, 468] (MNH$_4^+$), [467] (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-(3-trifluoromethyl-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-46**

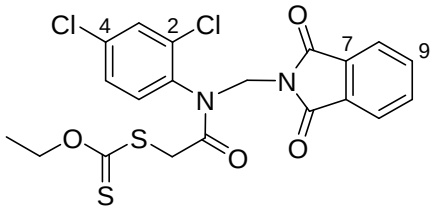



$C_{21}H_{17}F_3N_2O_4S_2$
M= 482.1 g.mol$^{-1}$

To a solution of **IV-29** (1.31 g, 3.30 mmol) in 7 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (582 mg, 3.63 mmol, 1.1 eq) in 4 parts over 20 min and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, the resulting mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in dichloromethane and washed twice with distilled water. The combined aqueous phase was then extracted once with dichloromethane. The resulting crude was incorporated in silica then was purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane:methanol 100:0 to 99.5:0.5) to give 1.24 g (2.57 mmol) of **IV-46** in **78% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.41 ($CH_2Cl_2$/MeOH 99:1)<br>UV very sensitive, deep yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.68-7.79 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.51-7.68 (m, 4H, C$^{ar}$***H***), 5.67 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.57 (q, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1Hz), 3.71 (s br, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.37 (t, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.3 (***C***=S), 167.0 (Phth***C***=O), 166.3 (***C***=O), 140.1 (***C***$^1$), 134.48 (***C***$^7$), 134.45 (***C***$^{ar}$), 132.6 (br, ***C***$^4$), 131.5 (***C***$^9$), 130.7 (br, ***C***$^2$), 126.1 (br, ***C***$^5$), 123.78 (***C***$^8$), 123.65 (***C***$^{ar}$), 70.7 (O***C***H$_2$CH$_3$), 50.8 (N***C***H$_2$), 39.9 (***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2986, 1779, 1727, 1681, 1601, 1492, 1470, 1450, 1364, 1326, 1311, 1236, 1177, 1139, 1114, 1095, 1051, 1007. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 423, 483 ($MH^+$), 500 ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(2,4-dichloro-phenyl)-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-47**




$C_{20}H_{16}Cl_2N_2O_4S_2$
M= 482.0 g.mol$^{-1}$

To a solution of IV-30 (3.11 g, 7.82 mmol) in 16 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (1.4 g, 8.6 mmol, 1.15 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, 70 mL water and ice were added, the resulting mixture was stirred for 15 minutes and the precipitate was filtered, rinced once with cold water then dried *in vacuo* at 25°C for 3 hours to yield 3.75 g (7.81 mmol) of **IV-47** in **quantitative yield** as beige solid.

***R***$_f$ — 0.38 ($CH_2Cl_2$ 100);
UV very sensitive, green blue with vanillin

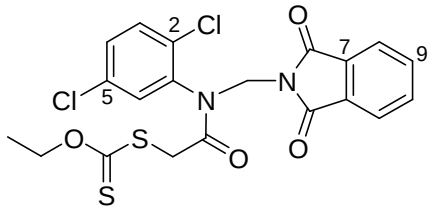
**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) — 7.64-7.92 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.51 (d, 1H, C$^3$***H***, *J* = 2.2 Hz), 7.38 (d, 1H, C$^6$***H***, *J* = 8.5 Hz), 7.31 (dd, 1H, C$^5$***H***, *J* = 8.5, 2.3 Hz), 5.82 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.4 Hz), 5.46 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.4 Hz), 4.57 (q, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1Hz), 3.77 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 16.1 Hz), 3.65 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 16.1 Hz), 1.37 (t, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1Hz).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) — 213.2 (***C***=S), 167.0 (Phth***C***=O), 166.4 (CH$_2$***C***=O), 136.2 (***C***$^1$), 135.7(***C***$^4$), 134.9 (***C***$^2$), 134.4 (***C***$^7$), 132.3 (***C***$^3$), 131.6 (***C***$^9$), 130.7 (***C***$^5$), 128.8 (***C***$^6$), 123.8 (***C***$^8$), 70.7 (O***C***H$_2$CH$_3$), 49.6 (N***C***H$_2$), 39.5 (***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$).

**IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) — 1785, 1731, 1696, 1587, 1481, 1397, 1360, 1310, 1278, 1232, 1176, 148, 1114, 1103, 1054, 1005.

**MS** (CI, $NH_3$) m/z — [363, 365, 367], [364, 366, 368], [423, 425, 427], [424, 426, 428], [483, 485] (MH$^+$), [484, 486] (MH$^+$).

**Dithiocarbonic acid {[(2,5-dichloro-phenyl)-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-48**

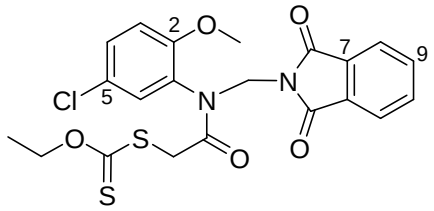



$C_{20}H_{16}Cl_2N_2O_4S_2$
M= 482.0 g.mol$^{-1}$

To a solution of **IV-31** (7.05 g, 17.80 mmol) in 35 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (3.14 g, 19.58 mmol, 1.10 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, 300 mL water and ice were added, the resulting mixture was stirred for 15 minutes and the white precipitate was filtered, rinced once with cold water then dried *in vacuo* at 25°C for 3 hours to yield 8.26 g (17.14 mmol) of **IV-48** in **96% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.60 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, grey blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.67-7.87 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.46 (d, 1H, C$^6$***H***, *J* = 2.4 Hz), 7.43 (d, 1H, C$^3$***H***, *J* = 8.6 Hz), 7.35 (dd, 1H, C$^5$***H***, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 5.77 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.4 Hz), 5.46 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.4 Hz), 4.57 (q, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.80 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 16.0 Hz), 3.67 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 16.0 Hz), 1.37 (t, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.1 (***C***=S), 167.0 (Phth***C***=O), 166.3 (CH$_2$***C***=O), 138.2 (***C***$^1$), 134.4 (***C***$^7$), 133.8 (***C***$^5$), 132.5 (***C***$^3$), 131.6 (br, ***C***$^2$ & ***C***$^3$ merged), 131.5 (***C***$^6$), 131.0 (***C***$^4$), 123.8 (***C***$^8$), 70.7 (O***C***H$_2$CH$_3$), 49.7 (N***C***H$_2$), 39.4 (***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2986, 1783, 1727, 1688, 1583, 1471, 1393, 1352, 1312, 1279, 1235, 1178, 1149, 1113, 1095, 1051, 1006. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [423, 425, 427], [424, 426, 428], [483, 485, 487] ($MH^+$), [484, 486, 488] ($MH^+$), [500, 502, 504] ($MNH_4^+$), [501, 503, 505] ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(5-chloro-2-methoxy-phenyl)-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-49**

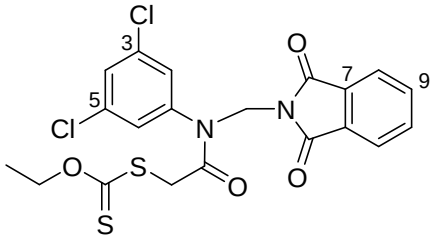



$C_{21}H_{19}ClN_2O_5S_2$
M= 478.0 g.mol$^{-1}$

To a solution of IV-32 (6.26 g, 15.96 mmol) in 31 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (3.0 g, 18.4 mmol, 1.15 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, 90 mL water and ice were added, the resulting mixture was stirred for 15 minutes and the precipitate was filtered, rinced once with cold water then dried *in vacuo* at 25°C for 34 hours to yield 7.08 g (14.82 mmol) of IV-49 in **93% yield** as beige powder.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.66 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, yellow red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.68-7.85 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.31 (dd, 1H, C$^4$***H***, *J* = 8.8, 2.5 Hz), 7.26 (m, 1H, C$^6$***H***), 6.84 (d, 1H, C$^3$***H***, *J* = 8.8 Hz), 5.70 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.3 Hz), 5.51 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.3 Hz), 4.57 (q, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.84 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 15.9 Hz), 3.65 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 16.0 Hz), 1.37 (t, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.3 (***C***=S), 167.04 (Phth***C***=O), 166.98 (CH$_2$***C***=O), 154.7 (***C$^4$***), 134.3 (***C$^7$***), 131.7 (***C$^9$***), 130.63 (***C$^1$***), 130.61 (***C$^4$***), 128.9 (***C$^5$***), 125.8 (***C$^6$***), 123.6 (***C$^8$***), 112.9 (***C$^3$***), 70.5 (O***C***H$_2$CH$_3$), 55.9 (C$^2$O***C***H$_3$), 49.5 (N***C***H$_2$), 39.4 (***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2984, 1780, 1727, 1679, 1598, 1498, 1469, 1443, 1419, 1393, 1358, 1313, 1287, 1233, 1182, 1150, 1136, 1113, 1052, 1027, 1007. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [358, 360], [359, 361], [419, 421], [420, 422], [479, 481] ($MH^+$), [480, 482] ($MH^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(3,5-dichloro-phenyl)-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-50**

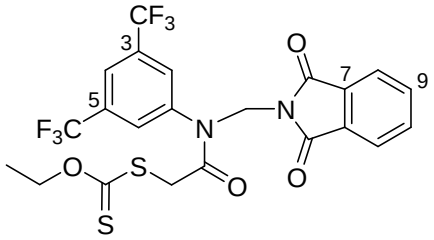



$C_{20}H_{16}Cl_2N_2O_4S_2$
M= 482.0 g.mol$^{-1}$

To a solution of IV-33 (16.39 g, 41.38 mmol) in 82 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (7.6 g, 47.6 mmol, 1.15 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, 300 mL water and ice were added, the resulting mixture was stirred for 15 minutes and the white precipitate was filtered, rinced once with cold water then dried *in vacuo* at 25°C for 12 hours to yield 19.73 g (40.92 mmol) of IV-50 in **99% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.62 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, yellow red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.64-7.96 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.38 (s, 1H, C$^4$***H***), 7.27 (s, 2H, C$^2$***H***), 5.61 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.59 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, J = 7.1 Hz), 3.79 (s br, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.38 (t, 2H, OCH$_2$C***H***$_3$, J = 7.1 Hz), |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.2 (***C***=S) 167.0 (Phth***C***=O), 166.3 (***C***=O), 141.5 (***C***$^1$), 136.0 (***C***$^3$), 134.5 (***C***$^7$), 131.5 (***C***$^9$), 129.6 (***C***$^4$), 127.7 (***C***$^2$), 123.8 (***C***$^8$), 70.8 (O***C***H$_2$CH$_3$), 51.1 (N***C***H$_2$), 39.8 (***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3084, 2988, 1779, 1727, 1683, 1584, 1570, 1470, 1439, 1397, 1358, 1312, 1240, 1177, 1150, 1113, 1051, 1008. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [345, 347, 349], [346, 348, 350], [423, 425, 427], [424, 426, 428], [483, 485] ($MH^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-51**

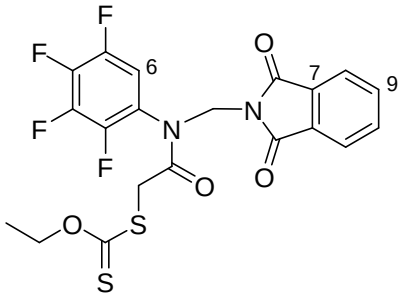



$C_{22}H_{16}F_6N_2O_4S_2$
M= 550.1 g.mol$^{-1}$

To a solution of IV-34 (8.07 g, 17.37 mmol) in 35 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (2.9 g, 18.2 mmol, 1.15 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, the reaction mixture was filtered, the solid rinced once with cold acetone, then 120 mL water and ice were added to the filtrate, the resulting mixture was stirred for 15 minutes and the white precipitate was filtered, rinced once with cold water then dried *in vacuo* at 25°C for 6 hours to yield 8.95 g (16.26 mmol) of IV-51 in **94% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.55 (Tol/AcOEt 80:20)<br>UV very sensitive, yellow red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.88 (s, 1H, C$^4$***H***), 7.71-7.86 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 5.67 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.57 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.77 (s br, C***H***$_2$C=O), 1.37 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.2 (***C***=S), 167.0 (Phth***C***=O), 166.2 (CH$_2$***C***=O), 141.4 (***C***$^1$), 134.7 (***C***$^7$), 133.4 (d, ***C***$^3$, *J* = 36.0 Hz), 131.4 (***C***$^9$), 129.6 (br, ***C***$^4$), 123.9 (***C***$^8$), 122.8 (***C***$^2$), 122.6 (q, ***C***F$_3$, *J* = 273.0 Hz), 71.0 (O***C***H$_2$CH$_3$), 51.4 (N***C***H$_2$), 39.8 (***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2986, 1779, 1728, 1686, 1613, 1469, 1389, 1343, 1310, 1279, 1237, 1186, 1147, 1113, 1051, 1006. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 551 ($MH^+$), 568 ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-(2,3,4,5-tetrafluoro-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-52**

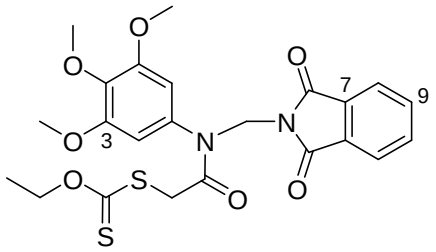



$C_{20}H_{14}F_4N_2O_4S_2$
M= 486.0 g.mol$^{-1}$

To a solution of IV-35 (6.20 g, 15.47 mmol) in 31 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (2.6 g, 16.2 mmol, 1.15 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, 80 mL water and ice were added, the resulting mixture was stirred for 15 minutes and the white precipitate was filtered, rinced once with cold water then dried *in vacuo* at 25°C for 6 hours to yield 5.97 g (12.27 mmol) of IV-52 in **79% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.61 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, dark grey with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.71-7.99 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.17 (s br, 1H, C$^2$***H***), 5.67 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.9 Hz), 5.53 (d, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 13.9 Hz), 4.50-4.78 (m br, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 3.81 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 15.8 Hz), 3.69 (d, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 15.9 Hz), 1.38 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 6.9 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.1 (***C***=S), 167.0 (Phth***C***=O), 166.4 (CH$_2$***C***=O), 148.3 (m, ***C***$^{ar}$F), 146.6 (m, ***C***$^{ar}$F), 145.8 (m, ***C***$^{ar}$F), 144.1 (m, ***C***$^{ar}$F), 142.7 (m, ***C***$^{ar}$F), 140.2 (m, ***C***$^{ar}$F), 134.7 (***C***$^7$), 131.5 (***C***$^9$), 124.0 (***C***$^8$), 113.1 (m, ***C***$^6$), 71.0 (O***C***H$_2$CH$_3$), 50.3 (N***C***H$_2$), 39.2 (***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3079, 2987, 2962, 2941, 1780, 1727, 1694, 1628, 1525, 1498, 1470, 1425, 1392, 1368, 1337, 1309, 1246, 1191, 1150, 1133, 1113, 1088, 1051, 1025, 1002. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 487 ($MH^+$), 504 ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-53**

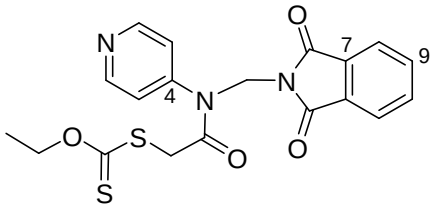


$C_{23}H_{24}N_2O_7S_2$
M= 504.1 g.mol$^{-1}$

To a solution of IV-36 (9.56 g, 22.82 mmol) in 45 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (3.84 g, 23.96 mmol, 1.05 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, the resulting mixture was filtered, the solid was rinced once with cold acetone and the combined liquid phase was reduced by one third *in vacuo* then cold water was added to the solution. The resulting precipitate was filtered, rinced twice with cold water then dried *in vacuo* at 25°C for 6 hours to yield 11.05 g (21.90 mmol) of IV-53 in **96% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.51 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV very sensitive, brown yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.59-7.89 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 6.51 (s, 2H, C$^2$***H***), 5.63 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.57 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.83 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 3.79 (s, 3H, C$^4$OC***H***$_3$), 3.72 (s, 6H, C$^3$OC***H***$_3$), 1.37 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.7 (***C***=S), 167.0 (Phth***C***=O), 166.7 (CH$_2$***C***=O), 153.8 (***C***$^3$), 134.4 (***C***$^7$), 134.2 (***C***$^1$), 131.6 (***C***$^9$), 123.6 (***C***$^8$), 106.3 (***C***$^4$), 103.1 (***C***$^2$), 70.6 (O***C***H$_2$CH$_3$), 61.0 (C$^4$O***C***H$_3$), 56.3 (C$^3$O***C***H$_3$), 50.6 (N***C***H$_2$), 39.9 (***C***H$_2$C=O), 13.8 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2966, 2941, 2836, 1780, 1726, 1674, 1595, 1503, 1465, 1434, 1417, 1369, 1326, 1313, 1231, 1174, 1131, 1052, 1004. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 385, 445, 505 (MH$^+$), 522 (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-pyridin-4-yl-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-54**

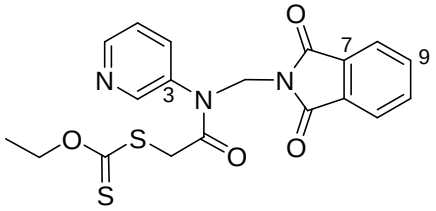


$C_{19}H_{17}N_3O_4S_2$
M= 415.1 g.mol$^{-1}$

To a solution of IV-37 (800 mg, 2.43 mmol) in 5 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (450 mg, 2.8 mmol, 1.05 eq) in 4 parts over 20 min and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, 30 mL water and ice were added, the resulting mixture was stirred for 15 minutes and the brown precipitate was filtered, rinced once with cold water then dried *in vacuo* at 25°C for 3 hours. The resulting solid was then purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane:methanol 99.5:0.5) to give 360 mg (0.87 mmol) of IV-54 in **36% yield** as pale yellow solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.58 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV very sensitive, pale grey with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.69 (s br, 2H, C$^2$***H***), 7.65-7.97 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.33 (d, 2H, C$^3$***H***, *J* = 4.2 Hz), 5.68 (s, 2H, NC***H***$_2$), 4.56 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.88 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.37 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.2 (***C***=S), 166.9 (Phth***C***=O), 166.1 (CH$_2$***C***=O), 151.5 (***C***$^4$), 147.6 (***C***$^2$), 134.6 (***C***$^7$), 131.4 (***C***$^9$), 123.8 (***C***$^8$), 123.4 (***C***$^3$), 70.8 (O***C***H$_2$CH$_3$), 50.8 (N***C***H$_2$), 39.9 (***C***H$_2$C=O), 13.8 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2987, 1781, 1727, 1682, 1563, 1496, 1470, 1400, 1363, 1311, 1271, 1239, 1178, 1146, 1113, 1089, 1051, 1007, 966. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 254, 278, 328, 356. |

**Dithiocarbonic acid {[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-pyridin-3-yl-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IV-55**

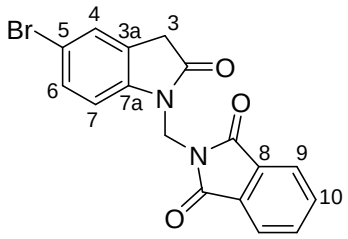



$C_{19}H_{17}N_3O_4S_2$
M= 415.1 g.mol$^{-1}$

To a solution of IV-38 (3.05 g, 9.25 mmol) in 18 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (1.56 g, 9.7 mmol, 1.05 eq) in 5 parts over 30 min and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, the resulting mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in dichloromethane and washed twice with distilled water. The combined aqueous phase was then extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane:methanol 99.5:0.5) to give 3.26 g (7.84 mmol) of IV-55 in **85% yield** as pale brown needles.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.529 ($CH_2Cl_2$/MeOH 98:2);<br>UV sensitive, pale green with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.67 (s br, 1H, C$^2$***H***), 8.57 (s, 1H, C$^6$***H***), 7.68-7.97 (m, 5H, PhthC$^{ar}$***H*** & C$^5$***H***), 7.45 (dd, 1H, C$^4$***H***, *J* = 7.7, 4.9 Hz), 5.72 (s, 2H, NC***H***$_2$), 5.37 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.75 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.37 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.2 (***C***=S), 166.9 (Phth***C***=O), 166.5 (CH$_2$***C***=O), 150.3 (***C***$^3$), 150.1 (***C***$^6$), 136.5 (***C***$^2$), 136.2 (***C***$^5$), 134.5 (***C***$^7$), 131.5 (***C***$^9$), 124.4 (***C***$^4$), 123.8 (***C***$^8$), 70.7 (O***C***H$_2$CH$_3$), 50.8 (N***C***H$_2$), 39.9 (***C***H$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2986, 1781, 1727, 1682, 1614, 1586, 1574, 1480, 1470, 1423, 1398, 1362, 1312, 1289, 1270, 1239, 1192, 1178, 1147, 1113, 1089, 1051, 1017, 1006, 967. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 356, 416 (MH$^+$), 431 (MNH$_4^+$). |

## 2-(5-Bromo-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-isoindole-1,3-dione IV-56



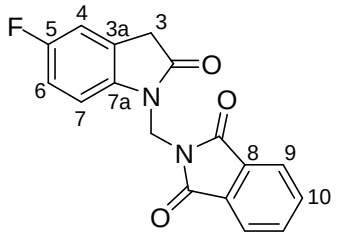

$C_{17}H_{11}BrN_2O_3$
M = 371.2 g.mol$^{-1}$

The compound **IV-41** (1.20 g, 2.43 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 24 mL chlorobenzene and the solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.2 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 5 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, toluene-ethyl acetate 95:5) to give 567 mg (1.53 mmol) of **IV-56** in **63% yield** as yellow solid. Alternatively, ethyl acetate can be used as reaction solvent, but 1.7 eq of DLP are needed to consume all starting material and the yield is only 24%.

Alternatively the compound **IV-41** (646 mg, 1.31 mmol, 1.0 eq) was dissolved in a solution of DTBP (600 µL, 479 mg, 3.23 mmol, 2.5 eq) in 6 mL dichlorobenzene and the solution was refluxed under argon. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed after 2 hours and a half, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was then purified by flash column chromatography (silica gel, toluene-ethyl acetate 95:5) to give 261 mg (0.70 mmol) of **IV-56** in **54% yield** as yellow solid.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.25 (Tol/AcOEt 80:20);<br>UV very sensitive, yellow orange with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.76-7.99 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.12-7.46 (m, 3H, C$^4$***H*** & C$^6$***H*** & C$^7$***H***), 5.68 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.64 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 173.8 ($CH_2$***C***=O), 167.4 (Phth***C***=O), 141.7 (***C$^{7a}$***), 134.6 (***C$^8$***), 131.6 (***C$^{10}$***), 131.0 (***C$^{3a}$***), 127.8 (***C$^4$***), 126.1 (***C$^5$***), 123.9 (***C$^9$***), 115.8 (***C$^6$***), 110.9 (***C$^7$***), 42.2 (N***C***$H_2$), 35.5 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3689, 2928, 2856, 1782, 1732, 1612, 1484, 1470, 1429, 1405, 1379, 1364, 1316, 1274, 1247, 1207, 1190, 1147, 1109, 1085, 1064, 1008. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [371, 373] ($MH^+$), [372, 374] ($MH^+$), [388, 390] ($MNH_4^+$), [389, 391] ($MNH_4^+$). |

## 2-(5-Fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-isoindole-1,3-dione IV-57

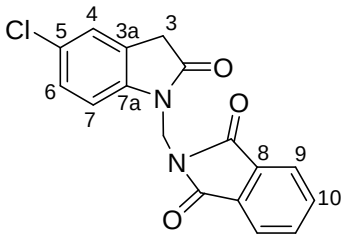



$C_{17}H_{11}FN_2O_3$
M= 310.1 g.mol$^{-1}$

The compound **IV-39** (5.00 g, 11.57 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 77 mL chlorobenzene and the solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.4 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 8 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, toluene-ethyl acetate 99:1 to 90:10) to give 1.36 g (4.38 mmol) of **IV-57** in **38% yield** as yellow solid.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.23 (Tol/AcOEt 80:20);<br>UV very sensitive, deep yellow orange with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.64-7.95 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.17 (dd, 1H, C$^{ar}$***H***, *J* = 8.5, 4.2 Hz), 6.88-7.00 (m, 2H, C$^{ar}$***H***), 5.62 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.58 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 171.2 ($CH_2$***C***=O), 167.4 (Phth***C***=O), 159.4 (d, ***C$^5$***F, *J* = 241.0 Hz), 138.7 (d, ***C$^{7a}$***, *J* = 1.9 Hz), 134.6 (***C$^8$***), 131.6 (***C$^{10}$***), 125.6 (d, ***C$^{3a}$***, *J* = 8.8 Hz), 123.8 (***C$^9$***), 114.4 (d, ***C$^4$***, *J* = 23.3 Hz), 112.6 (d, ***C$^6$***, *J* = 24.9 Hz), 110.0 (d, ***C$^7$***, *J* = 8.2 Hz), 42.4 (N***C***$H_2$), 35.9 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3685, 3487, 3087, 2928, 2856, 1780, 1729, 1625, 1609, 1491, 1469, 1455, 1432, 1406, 1383, 1365, 1313, 127, 1264, 1226, 1208, 1141, 1080, 1018, 1009. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 311 ($MH^+$), 328 ($MNH_4^+$). |

## 2-(5-Chloro-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-isoindole-1,3-dione IV-58

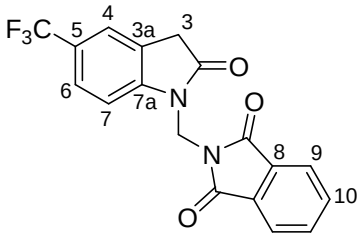



$C_{17}H_{11}ClN_2O_3$
M= 326.1 g.mol$^{-1}$

The compound **IV-40** (5.00 g, 11.16 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 74 mL chlorobenzene and the solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.4 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 8 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, toluene-ethyl acetate 98:2 to 90:10) to give 1.529 g (4.69 mmol) of **IV-58** in **42% yield** as yellow solid.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.24 (Tol/AcOEt 80:20);<br>UV very sensitive, yellow orange with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.66-7.93 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.14-7.25 (m, 3H, C$^4$***H*** & C$^6$***H*** & C$^7$***H***), 5.63 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.58 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 173.9 ($CH_2$***C***=O), 167.0 (Phth***C***=O), 141.2 (***C***$^{7a}$), 134.6 (***C***$^8$), 131.6 (***C***$^{10}$), 128.4 (***C***$^{3a}$), 128.1 (***C***$^4$), 125.7 (***C***$^5$), 125.0 (***C***$^6$), 123.9 (***C***$^9$), 110.4 (***C***$^7$), 42.3 (N***C***$H_2$), 35.5 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3690, 2928, 2856, 1780, 1731, 1615, 1592, 1486, 1469, 1434, 1406, 1379, 1364, 1317, 1273, 1249, 1207, 1192, 1146, 1110, 1088, 1072, 1008. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [327, 329] ($MH^+$), [328, 330] ($MH^+$), [344, 346] ($MNH_4^+$), [345, 347] ($MNH_4^+$). |

**2-(2-Oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-isoindole-1,3-dione** **IV-60**

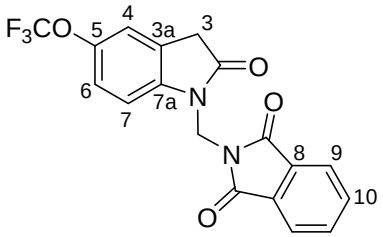



$C_{18}H_{11}F_3N_2O_3$
M= 360.1 g.mol$^{-1}$

The compound **IV-43** (5.0 g, 10.37 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 69 mL chlorobenzene and the solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.2 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 8 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, toluene-ethyl acetate 95:5 to 93:7) to give 2.20 g (6.11 mmol) of **IV-60** in **59% yield** as yellow solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.33 (Tol/AcOEt 80:20);<br>UV very sensitive, deep yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.71-7.90 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.54 (d, 1H, C$^6$***H***, *J* = 8.3 Hz), 7.47 (s, 1H, C$^4$***H***), 7.35 (d, 1H, C$^7$***H***, *J* = 8.3 Hz), 5.67 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.64 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 174.1 (CH$_2$***C***=O), 167.4 (Phth***C***=O), 145.7 (***C***$^{7a}$), 134.6 (***C***$^8$), 131.5 (***C***$^{10}$), 125.9 (q, ***C***$^4$, *J* = 4.0 Hz), 125.4 (q, ***C***$^5$CF$_3$, *J* = 16.0 Hz), 124.3 (q, C$^5$***C***F$_3$, *J* = 262.6 Hz), 121.6 (q, ***C***$^6$, *J* = 3.6 Hz), 123.8 (***C***$^9$), 109.3 (***C***$^7$), 42.3 (N***C***H$_2$), 35.3 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3688, 3490, 2928, 2856, 1781, 1725, 1628, 1608, 1503, 1469, 1460, 1431, 1407, 1385, 1362, 1331, 1283, 1250, 1213, 1187, 1170, 1148, 1127, 1087, 1063, 1018, 1008. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 361 (MH$^+$), 378 (MNH$_4^+$). |

**2-(2-Oxo-5-trifluoromethoxy-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-isoindole-1,3-dione** **IV-61**

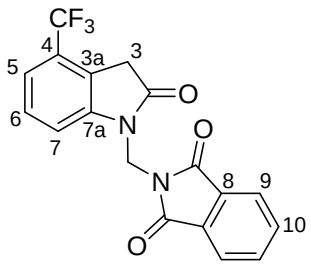



$C_{18}H_{11}F_3N_2O_4$
M= 376.1 g.mol$^{-1}$

The compound **IV-44** (5.0 g, 10.04 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 67 mL chlorobenzene and the solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.2 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 8 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, toluene-ethyl acetate 95:5) to give 1.62 g (4.29 mmol) of **IV-61** in **43% yield** as yellow solid.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.20 (Tol/AcOEt 80:20);<br>UV very sensitive, yellow orange with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.71-7.91 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.23-7.37 (m, 1.3H, C$^{ar}$***H***), 7.10-7.14 (m, 1.7H, C$^{ar}$***H***), 5.65 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.61 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 174.0 (CH$_2$***C***=O), 167.4 (Phth***C***=O), 145.0 (q, ***C***$^5$OCF$_3$, *J* = 1.9 Hz), 141.4 (***C***$^{7a}$), 134.6 (***C***$^8$), 131.6 (***C***$^{10}$), 125.5 (***C***$^{3a}$), 123.8 (***C***$^9$), 121.8 (***C***$^4$), 120.6 (q, ***C***$^5$OCF$_3$, *J* = 256.7 Hz), 119.3 (***C***$^6$), 110.0 (***C***$^7$), 42.3 (N***C***H$_2$), 35.7 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3685, 3490, 2928, 2856, 1781, 1732, 1625, 1609, 1493, 1469, 1454, 1430, 1407, 1389, 1382, 1365, 1311, 1258, 1217, 1172, 1147, 1104, 1082, 1018, 1009. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 377 ($MH^+$), 394 ($MNH_4^+$). |

**2-(2-Oxo-4-trifluoromethyl-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-isoindole-1,3-dione** **IV-62**

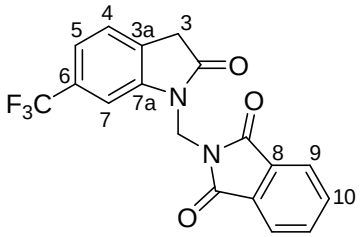



$C_{18}H_{11}F_3N_2O_3$
M= 360.1 g.mol$^{-1}$

The compound **IV-46** (1.09 g, 2.26 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 15 mL chlorobenzene and the solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.0 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 6 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, toluene-ethyl acetate 98:2 to 92:8) to give 289 mg (0.61 mmol) of **IV-62** (but as an inseparable mixture with phtalimide at a ratio 1:0.9) in **27% yield** as pale yellow solid along with **IV-63** in **19% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.33 (Tol/AcOEt 80:20);<br>UV very sensitive, deep yellow orange with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.66-7.96 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.45 (d, 1H, C$^5$***H***, *J* = 7.9 Hz), 7.38 (t, 1H, C$^6$***H***, *J* = 8.0 Hz), 7.27 (d, 1H, C$^7$***H***, *J* = 8.3 Hz), 5.68 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.73 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 173.6 (CH$_2$***C***=O), 167.4 (Phth***C***=O), 143.7 (***C***$^{7a}$), 134.6 (***C***$^8$), 134.3 (***C***$^{3a}$), 131.6 (***C***$^{10}$), 128.8 (***C***$^4$CF$_3$), 123.9 (***C***$^9$), 123.6 (***C***$^6$), 119.5 (q, ***C***$^5$, *J* = 4.3 Hz), 42.4 (N***C***H$_2$), 34.9 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3674, 3491, 3430, 3174, 2928, 2856, 1779, 1736, 1615, 1497, 1473, 1429, 1406, 1382, 1361, 1326, 1300, 1249, 1186, 1170, 1154, 1128, 1089, 1070, 1026, 1011. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 361 ($MH^+$), 378 ($MNH_4^+$). |

**2-(2-Oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-isoindole-1,3-dione** **IV-63**

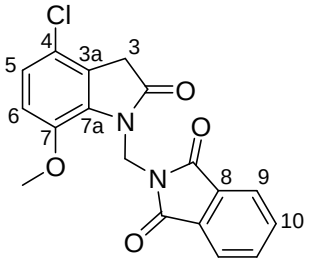



$C_{18}H_{11}F_3N_2O_3$
M= 360.1 g.mol$^{-1}$

The compound **IV-46** (157 mg, 0.44 mmol) was obtained in **19% yield** as white solid along with **IV-63** in **27% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.20 (Tol/AcOEt 80:20);<br>UV very sensitive, yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.22-7.92 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.59 (s, 1H, C$^{ar}$***H***), 7.32 (m, 2H, C$^{ar}$***H***), 5.67 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.64 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 174.0 ($CH_2$***C***=O), 167.4 (Phth***C***=O), 143.4 (***C***$^{7a}$), 134.6 (***C***$^{8}$), 131.6 (***C***$^{10}$), 130.8 (q, ***C***$^{10}$, *J* = 32.6 Hz), 127.9 (***C***$^{3a}$), 124.7 (***C***$^{4}$), 123.9 (q, ***C***$^{6}$CF3, *J* = 272.4 Hz), 123.9 (***C***$^{9}$), 120.0 (q, ***C***$^{5}$ or ***C***$^{7}$, *J* = 4.0 Hz), 106.5 (q, ***C***$^{5}$ or ***C***$^{7}$, *J* = 3.9 Hz), 42.3 (N***C***$H_2$), 35.5 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3514, 2928, 2856, 1779, 1736, 1629, 1507, 1459, 1430, 1403, 1319, 1278, 1265, 1253, 1214, 1172, 1133, 1087, 1061, 1023. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 361 ($MH^+$), 378 ($MNH_4^+$). |

**2-(4-Chloro-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-isoindole-1,3-dione** **IV-66**

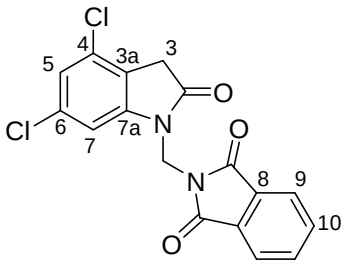



$C_{18}H_{13}ClN_2O_4$
M= 356.1 g.mol$^{-1}$

The compound **IV-49** (4.0 g, 8.37 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 56 mL chlorobenzene and the solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.2 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 8 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, toluene-ethyl acetate 95:5 to 93:7) to give 786 mg (2.21 mmol) of **IV-66** (but in **26% yield** as yellow solid.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.30 (Tol/AcOEt 80:20);<br>UV very sensitive, red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.63-7.89 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 6.93 (d, 1H, C$^5$***H***, *J* = 8.9 Hz), 6.74 (d, 1H, C$^6$***H***, *J* = 8.9 Hz), 5.90 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.76 (s, 3H, C$^7$OC***H***$_3$), 3.57 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 174.6 (CH$_2$***C***=O), 167.3 (Phth***C***=O), 144.0 (***C***$^{7a}$), 134.2 (***C***$^8$), 131.9 (***C***$^{10}$), 131.8 (***C***$^7$), 124.1 (***C***$^{3a}$), 123.4 (***C***$^9$), 123.0 (***C***$^6$), 122.4 (***C***$^4$), 112.9 (***C***$^5$), 56.1 (C$^7$O***C***H$_3$), 46.1 (N***C***H$_2$), 35.5 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3688, 3484, 2928, 2856, 1777, 1721, 1615, 1493, 1457, 1440, 1409, 1388, 1362, 1321, 1285, 1259, 1229, 1183, 1154, 1134, 1078, 1036, 1012. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [357, 359] (MH$^+$), [358, 360] (MH$^+$), [374, 376] (MNH$_4^+$), [375, 377] (MNH$_4^+$). |

## 2-[(3,5-Dichloro-phenylamino)-methyl]-isoindole-1,3-dione IV-67

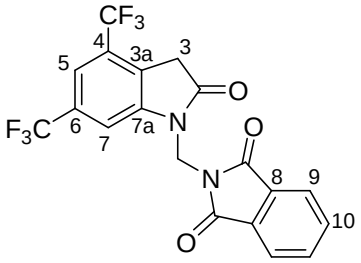



$C_{20}H_{16}Cl_2N_2O_4S_2$
M= 360.0 g.mol$^{-1}$

The compound **IV-50** (5.0 g, 10.37 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 69 mL chlorobenzene and the solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.2 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 8 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, toluene-ethyl acetate 95:5) to give 1.79 g (4.96 mmol) of **IV-67** in **48% yield** as yellow powder.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.25 (Tol/AcOEt 80:20);<br>UV very sensitive, brown red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.67-7.97 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.24 (s br, 1H, C$^5$***H***), 7.04 (d, 1H, C$^7$***H***, *J* = 1.4 Hz), 5.60 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.55 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 173.2 ($CH_2$***C***=O), 167.3 (Phth***C***=O), 144.5 (***C***$^{7a}$), 134.8 (***C***$^{ar}$), 134.7 (***C***$^{8}$), 131.6 (***C***$^{10}$), 130.9 (***C***$^{ar}$), 124.0 (***C***$^{9}$), 122.8 (***C***$^{ar}$), 121.0 (***C***$^{ar}$), 108.8 (***C***$^{ar}$), 42.5 (N***C***$H_2$), 34.8 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3690, 2928, 2856, 1780, 1727, 1611, 1584, 1479, 1470, 1430, 1402, 1360, 1321, 1299, 1265, 1199, 1177, 1139, 1099, 1076, 1029. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [361, 363, 365] ($MH^+$), [362, 3664, 36] ($MH^+$), [378, 380, 382] ($MNH_4^+$), [379, 381, 383] ($MNH_4^+$). |

**2-(2-Oxo-4,6-bis-trifluoromethyl-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-isoindole-1,3-dione** **IV-68**

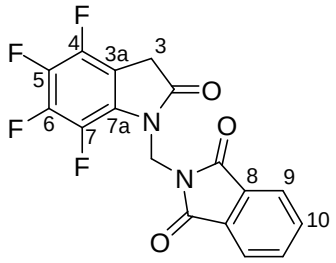



$C_{19}H_{10}F_6N_2O_3$
M= 428.1 g.mol$^{-1}$

The compound **IV-51** (4.0 g, 7.27 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 48 mL chlorobenzene and the solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.2 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 5 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, toluene-ethyl acetate 95:5 to 92:8) to give 2.22 g (5.18 mmol) of **IV-68** in **71% yield** as beige solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.49 (Tol/AcOEt 80:20);<br>UV very sensitive, deep purple then yellow orange with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.71-7.93 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 7.84 (s, 1H, C$^5$***H***), 7.55 (s, 1H, C$^7$***H***), 5.69 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.78 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 172.8 (CH$_2$***C***=O), 167.3 (Phth***C***=O), 144.8 (***C***$^{7a}$), 134.76 (***C***$^8$), 134.71 (m, ***C***$^{3a}$), 131.8 (q, ***C***$^4$ or ***C***$^9$, *J* = 33.6 Hz), 131.5 (***C***$^{10}$), 127.5 (q, ***C***$^4$ or ***C***$^9$, *J* = 33.8 Hz), 123.8 (***C***$^9$), 123.0 (q, ***C***F$_3$, *J* = 273.0 Hz), 122.1 (q, ***C***F$_3$, *J* = 262.0 Hz), 116.7 (m, ***C***$^4$), 109.7 (m, ***C***$^7$), 42.4 (N***C***H$_2$), 34.7 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDl_3$) | 3689, 3491, 3087, 2928, 2856, 1780, 1744, 1724, 1633, 1614, 1503, 1463, 1430, 1413, 1401, 1387, 1344, 1322, 1298, 1282, 1251, 1190, 1165, 1138, 1089, 1083, 1029, 1012. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 429 ($MH^+$), 446 ($MNH_4^+$). |

**2-(4,5,6,7-Tetrafluoro-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-isoindole-1,3-dione** **IV-69**

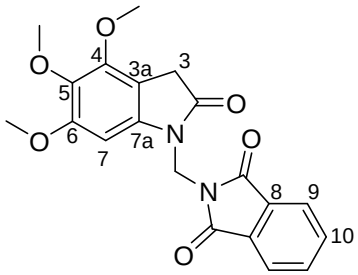



$C_{17}H_8F_4N_2O_3$
M= 364.0 g.mol$^{-1}$

The compound **IV-52** (3.00 g, 6.17 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 41 mL chlorobenzene and the solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.2 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 8 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, toluene-ethyl acetate 95:5) to give 360 mg (0.80 mmol) of **IV-69** (but as an inseparable mixture with phtalimide at a ratio 1:0.9) in **13% yield** as yellow solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.39 (Tol/AcOEt 80:20);<br>UV sensitive, green yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.65-7.93 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 5.75 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.62 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 172.9 (CH$_2$***C***=O), 167.0 (Phth***C***=O), 134.5 (***C***$^8$), 131.7 (***C***$^9$), 129.1 (***C***$^{ar}$), 128.3 (***C***$^{ar}$), 125.3 (***C***$^{ar}$), 123.8 (***C***$^9$), 46.1 (N***C***H$_2$), 32.3 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3489, 3451, 2958, 2928, 2856, 1781, 1725, 1665, 1644, 1629, 1614, 1524, 1498, 1469, 1435, 1409, 1392, 1360, 1318, 1298, 1271, 1234, 1212, 1191, 1174, 1141, 1114, 1088, 1074, 1039, 1012, 978. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 365 ($MH^+$), 382 ($MNH_4^+$). |

**2-(4,5,6-Trimethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-isoindole-1,3-dione** **IV-70**

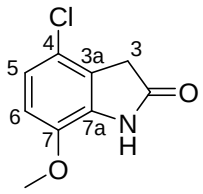



$C_{20}H_{18}N_2O_6$
M= 382.1 g.mol$^{-1}$

The compound **IV-53** (5.0 g, 9.91 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 66 mL chlorobenzene and the solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.4 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 8 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, toluene-ethyl acetate 99:1 to 70:30) to give 1.78 g (4.66 mmol) of **IV-70** in **47% yield** as pale yellow brown solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.27 (Tol/AcOEt 80:20)<br>UV very sensitive, orange red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.68-7.96 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 6.79 (s, 1H, C$^7$***H***), 5.62 (s, 2H, NC***H***$_2$), 3.93 (s, 3H, COC***H***$_3$), 3.89 (s, 3H, COC***H***$_3$), 3.77 (s, 3H, COC***H***$_3$), 3.57 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 174.6 (CH$_2$***C***=O), 167.5 (Phth***C***=O), 154.2 (***C***$^4$), 150.2 (***C***$^6$), 138.6 (***C***$^{7a}$), 134.6 (***C***$^8$), 134.5 (***C***$^{3a}$), 131.7 (***C***$^{10}$), 123.8 (***C***$^9$), 106.1 (***C***$^5$), 90.9 (***C***$^7$), 61.2 (O***C***H$_3$), 60.1 (O***C***H$_3$), 56.5 (O***C***H$_3$), 42.2 (N***C***H$_2$), 34.0 (***C***H$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2940, 1781, 1729, 1622, 1500, 1475, 1421, 1407, 1390, 1367, 1329, 1294, 1238, 1123, 1059, 1033. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 367, 383 ($MH^+$), 4000 ($MNH_4^+$). |

## 4-Chloro-7-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one IV-74



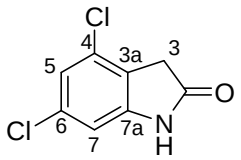

$C_9H_8ClNO_2$
M= 197.0 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired from Motawia, Mohammed S.; Wengel, Jesper; Abdel-Megid, Ahmed E.-S.; Pedersen, Erik B. *Synthesis* **1989**, 5, 384-387

To a solution of **IV-66** (200 mg, 0.56 mmol) in 5 mL ethanol was slowly added 33% w/w methylamine in ethanol (9.3 mL, 130 eq) and the mixture was stirred at room temperature. When all starting material was consumed after 45 minutes, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude was purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane:methanol 98:2 to 90:10) to give 19 mg (0.096 mmol) of **IV-74** in **18% yield** as pale yellow solid.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.25 ($CH_2Cl_2$/MeOH 96:4);<br>UV sensitive, brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.97 (s br, 1H, N***H***), 6.94 (d, 1H, C$^5$***H***, *J* = 8.8 Hz), 6.76 (d, 1H, C$^6$***H***, *J* = 8.8 Hz), 3.86 (s, 3H, C$^7$OC***H***$_3$), 3.54 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 175.2 ($CH_2$***C***=O), 142.5 (***C$^{7a}$***), 132.1 (***C$^7$***), 124.2 (***C$^{3a}$***), 122.3 (***C$^6$***), 122.1 (***C$^4$***), 111.8 (***C$^5$***), 56.1 (C$^7$O***C***$H_3$), 36.3 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3691, 3606, 3441, 3013, 2961, 2930, 2855, 1734, 1701, 1636, 1599, 1494, 1463, 1442, 1416, 1388, 1283, 1196, 1176, 1138, 1082, 1029. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [198, 200] ($MH^+$), [199, 201] ($MH^+$), [215, 217] ($MNH_4^+$), [216, 218] ($MNH_4^+$). |

## 4,6-Dichloro-1,3-dihydro-indol-2-one IV-75



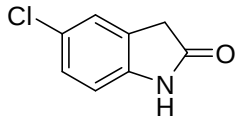

$C_8H_5Cl_2NO$
M= 201.0 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired from Inoue, S. et al *Tetrahedron* **1994**, 2729-2752

To a solution of **IV-67** (400 mg, 1.11 mmol) in 11 mL ethanol was slowly added hydrate hydrazine (540 µL, 556 mg, 11.1 mmol, 10.0 eq) at 0°C and the mixture was stirred at 60°C. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 6 hours, the reaction mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The resulting crude was incorporated in silica and was then purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane:methanol 99.5:0.5 to 98:2) to give 95 mg (0.47 mmol) of **IV-75** in **43% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.38 ($CH_2Cl_2$/MeOH 96:4);<br>UV sensitive, yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz) | 10.79 (s, 1H, N***H***), 7.18 (s, 1H, C$^5$***H***), 6.86 (s, 1H, C$^7$***H***), 3.58 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 100 MHz) | 175.0 ($CH_2$***C***=O), 146.0 (***C$^{7a}$***), 132.8 (***C$^{ar}$***), 129.5 (***C$^{ar}$***), 123.4 (***C$^{ar}$***), 120.2 (***C$^{ar}$***), 108.1 (***C$^7$***), 34.9 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3690, 3607, 3437, 3177, 2927, 2855, 1736, 1712, 1618, 1587, 1519, 1475, 1440, 1388, 1316, 1301, 1279, 1225, 1164, 1115, 1082, 979. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [203, 205] ($MH^+$), [204, 206] ($MH^+$), [221, 223] ($MNH_4^+$), [222, 224] ($MNH_4^+$). |
| **HRMS** (EI+) | Calculated for $C_8H_5Cl_2NO$: 200.9748 Found: 200.9751 |

## 5-Chloro-1,3-dihydro-indol-2-one IV-76




$C_8H_6ClNO$
M= 167.0 g.mol$^{-1}$

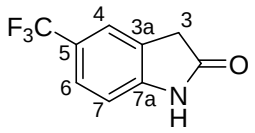
Reference: Inspired from Inoue, S. et al *Tetrahedron* **1994**, 2729-2752

To a solution of **IV-58** (400 mg, 1.23 mmol) in 8 mL ethanol was slowly added hydrate hydrazine (298 µL, 307 mg, 6.13 mmol, 5.0 eq) at 0°C and the mixture was stirred at 60°C. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 5 hours, the reaction mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The resulting crude was incorporated in silica and was then purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane:methanol 99.5:0.5 to 98:2) to give 130 mg (0.78 mmol) of **IV-76** in **63% yield** as pale beige solid.

Alternatively the reaction can be carried at room temperature in 8 mL of a mixture dichloromethane/methanol 4:1 for 24 hours to yield **IV-76** in **66% yield.**

| | |
|---|---|
| $R_f$ | 0.31 ($CH_2Cl_2$/MeOH 96:4);<br>UV sensitive, very pale yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz) | 10.46 (s br, 1H, N***H***), 7.26 (s br, 1H, C$^4$***H***), 7.21 (dd, 1H, C$^6$***H***, *J* = 8.2, 2.2 Hz), 6.80 (d, 1H, C$^7$***H***, *J* = 8.3 Hz), 3.50 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 100 MHz) | 175.9 ($CH_2$***C***=O), 142.6 (***C***$^{7a}$), 128.0 (***C***$^{3a}$), 127.2 (***C***$^4$), 125.1 (***C***$^5$), 124.5 (***C***$^6$), 110.3 (***C***$^7$), 35.8 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3690, 3606, 3440, 3195, 2928, 2856, 1738, 1709, 1623, 1602, 1478, 1438, 1389, 1302, 1259, 1240, 1222, 1199, 1168, 1113, 1071. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 168 ($MH^+$). |

## 5-Trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-one IV-77




$C_9H_6F_3NO$
M= 201.0 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired from Inoue, S. et al *Tetrahedron* **1994**, 2729-2752

To a solution of **IV-60** (400 mg, 1.11 mmol) in 10 mL ethanol was slowly added hydrate hydrazine (544 µL, 562 mg, 11.1 mmol, 10.0 eq) at 0°C and the mixture was stirred at 60°C. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 6 hours, the reaction mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The resulting crude was incorporated in silica and was then purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane:methanol 99.5:0.5 to 98:2) to give 107 mg (0.53 mmol) of **IV-77** in **48% yield** as pale yellow solid.

***R**$_f$* 0.38 ($CH_2Cl_2$/MeOH 96:4);
UV sensitive, yellow with vanillin

**$^1$H NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz) 10.78 (s br, 1H, N***H***), 7.56-7.62 (m, 2H, C$^4$***H*** & C$^6$***H***), 7.02 (d, C$^7$***H***, *J* = 8.7 Hz), 3.63 (s, 2H, C***H***$_2$C=O).

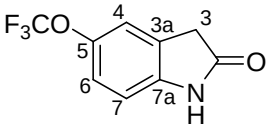
**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 100 MHz) 176.3 ($CH_2$***C***=O), 147.3 (***C***$^{7a}$), 126.8 (***C***$^{3a}$), 125.2 (q, ***C***$^4$, *J* = 4.1 Hz), 124.8 (q, C$^5$CF$_3$, *J* = 271 Hz), 121.7 (q, ***C***$^5$, *J* = 27 Hz), 121.2 (q, ***C***$^6$, *J* = 3.8 Hz), 109.1 (***C***$^7$), 35.6 (***C***H$_2$C=O).

**IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) 3691, 3438, 3195, 2928, 2856, 1742, 1716, 1634, 1499, 1401, 1329, 1302, 1270, 1208, 1163, 1126, 1060.

**MS** (CI, $NH_3$) m/z 201 ($MH^+$), 219 ($MNH_4^+$).

**HRMS** (EI+) Calculated for $C_9H_6F_3NO$: 201.0402 Found: 201.0401

## 5-Trifluoromethoxy-1,3-dihydro-indol-2-one IV-78




$C_9H_6F_3NO_2$
M= 217.0 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired from Inoue, S. et al *Tetrahedron* **1994**, 2729-2752

To a solution of **IV-61** (400 mg, 1.06 mmol) in 11 mL ethanol was slowly added hydrate hydrazine (516 µL, 532 mg, 10.6 mmol, 10.0 eq) at 0°C and the mixture was stirred at 60°C. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 5 hours, the reaction mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The resulting crude was incorporated in silica and was then purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane:methanol 99.5:0.5 to 98:2) to give 117 mg (0.54 mmol) of **IV-78** in **51% yield** as pale yellow solid.

***R**$_f$* 0.38 ($CH_2Cl_2$/MeOH 96:4);
UV sensitive, yellow with vanillin

**$^1$H NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz) 10.53 (s br, 1H, N***H***), 7.26 (s, 1H, C$^4$***H***), 7.19 (d, C$^6$***H***, *J* = 8.4 Hz), 6.89 (d, C$^7$***H***, *J* = 8.4 Hz), 3.56 (s, 2H, C***H***$_2$C=O).

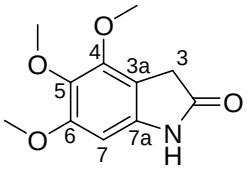
**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 100 MHz) 176.2 ($CH_2$***C***=O), 142.90 (***C$^{7a}$***), 142.78 (q, ***C$^5$***$OCF_3$, *J* = 1.9 Hz), 127.7 (***C$^{3a}$***), 120.6 (***C$^4$***), 120.2 (q, C$^5$O***C***$F_3$, *J* = 255 Hz), 118.1 (***C$^6$***), 109.6 (***C$^7$***), 36.0 (***C***$H_2$C=O).

**IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) 3691, 3606, 3441, 3195, 2927, 1740, 1713, 1628, 1603, 1486, 1456, 1389, 1261, 1223, 1182, 1134, 1106.

**MS** (CI, $NH_3$) m/z 217 ($MH^+$), 235 ($MNH_4^+$).

**HRMS** (EI+) Calculated for $C_9H_6F_3NO_2$: 217.0351 Found: 217.0349

## 4,5,6-Trimethoxy-1,3-dihydro-indol-2-one IV-80




$C_{11}H_{13}NO_4$
M= 223.1 g.mol$^{-1}$

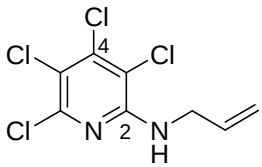
Reference: Inspired from Inoue, S. et al *Tetrahedron* **1994**, 2729-2752

To a solution of **IV-70** (400 mg, 1.05 mmol) in 10 mL ethanol was slowly added hydrate hydrazine (508 µL, 524 mg, 10.5 mmol, 10.0 eq) at 0°C and the mixture was stirred at 60°C. The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by $^1$H NMR. When all starting material was consumed after 5 hours, the reaction mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The resulting crude was incorporated in silica and was then purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane:methanol 99.5:0.5 to 98:2) to give 194 mg (0.87 mmol) of **IV-80**in **83% yield** as pale yellow solid.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.25 ($CH_2Cl_2$/MeOH 96:4);<br>UV sensitive, brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz) | 10.46 (s br, 1H, N***H***), 7.26 (s br, 1H, C$^4$***H***), 7.21 (dd, 1H, C$^6$***H***, *J* = 8.2, 2.2 Hz), 6.80 (d, 1H, C$^7$***H***, *J* = 8.3 Hz), 3.50 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 100 MHz) | 176.3 ($CH_2$***C***=O), 153.2 (***C$^4$***), 149.6 (***C$^6$***), 139.8 (***C$^{7a}$***), 135.1 (***C$^{3a}$***), 106.6 (***C$^5$***), 90.3 (***C$^7$***), 60.5 ($C^{ar}O$***C***$H_3$), 59.2 ($C^{ar}O$***C***$H_3$), 56.0 ($C^{ar}O$***C***$H_3$), 34.6 (***C***$H_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3691, 3443, 2968, 2938, 2849, 1739, 1710, 1629, 1603, 1494, 1476, 1451, 1424, 1328, 1284, 1243, 1218, 1196, 1124, 1099, 1034, 997. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 224 ($MH^+$), 241 ($MNH_4^+$). |
| **HRMS** (EI+) | Calculated for $C_{11}H_{13}NO_4$: 223.0845 Found: 223.0845 |

# Chapitre VII Synthesis starting from pentachloropyrdine

## Allyl-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-amine VII-01

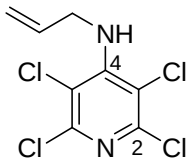



$C_8H_6Cl_4N_2$
M= 272.0 g.mol$^{-1}$

A mixture of allylamine (21.7 mL, 16.5 g, 290.0 mmol, 2.2 eq) was added to a stirred solution of pentachloropyridine (33.1 g, 131.8 mmol, 1.0 eq) in 130 mL *N,N*-dimethylacetamide at room temperature under nitrogen.. When the addition was over, the reaction mixture was heated to 100°C for 5 hours and half until starting material was totally consumed. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the amber oily residue was taken up in 350 mL dichloromethane. The mixture was washed once with distilled water, then three times with saturated sodium carbonate solution. The aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (amber oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 99.5:0.5 to 99:1) to give 9.18 g (33.8 mmol) of **VII-01** in **26% yield** as white solid together along with **VII-02** in **73 % yield**.

| | |
|---|---|
| $R_f$ | 0.46 (PE/$Et_2O$ 98:2);<br>UV very sensitive, vanillin sensitive. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.94 (ddt, 1H, C***H***=$CH_2$, *J*= 15.9, 10.7, 5.6 Hz), 5.26 (ddd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.1, 3.0, 1.4 Hz), 5.23 (s br, 1H, N***H***), 5.19 (ddd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 10.2, 2.8, 1.3 Hz), 4.10 (tt, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 5.6, 1.4 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 151.6 (***C***$^{ar}$), 145.8 (***C***$^{ar}$), 141.6 (***C***$^{ar}$), 133.9 (***C***H=$CH_2$), 116.9 (CH=***C***$H_2$), 116.0 (***C***$^{ar}$), 112.9 (***C***$^{ar}$), 44.2 (N***C***$H_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3442, 1572, 1540, 1483, 1429, 1396, 1354, 1288, 1222, 1098, 1072, 994, 922. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [271, 273, 275, 277] ($MH^+$), [272, 274, 276, 278] ($MH^+$). |

## Allyl-(2,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-yl)-amine VII-02

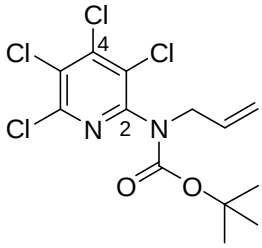



$C_8H_6Cl_4N_2$
M= 272.0 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-02** (26.36 g, 96.9 mmol) was obtained in **73% yield** as white solid along with **VII-01** in 26% yield.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.29 (PE/$Et_2O$ 98:2);<br>UV very sensitive, vanillin sensitive. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.85-6.00 (m, 1H, C***H***=$CH_2$), 5.20-5.35 (m, 2H, CH=C***H***$_2$), 5.13 (s br, 1H, N***H***), 4.34 (t, 1.9H, NC***H***$_2$, *J* = 5.8 Hz), 4.20 (t, 0.1H, NC***H***$_2$, *J* = 5.8 Hz), 4.06 (t, 0.1H, NC***H***$_2$, *J* = 5.8 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 150.3 (***C***$^{ar}$), 146.5 (***C***$^{ar}$), 134.1 (***C***H=$CH_2$), 117.9 (CH=***C***$H_2$), 115.2 (***C***$^{ar}$), 48.5 (N***C***$H_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3398, 1542, 1481, 1405, 1352, 1334, 1265, 1292, 1138, 1068, 994, 928. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [271, 273, 275, 277] ($MH^+$), [272, 274, 276, 278] ($MH^+$). |

**Allyl-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester** **VII-03**

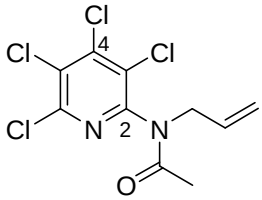



$C_{13}H_{14}Cl_4N_2O_2$
M= 372.1 g.mol$^{-1}$

To a solution of **XXX** (1.0 g, 3.68 mmol, 1.0 eq) in 30 mL dichloromethane under nitrogen were added DMAP (490 mg, 4.0 mmol, 1.1 eq) and di-*tert*-butyl dicarbonate (4.0 g, 18.4 mmol, 5.0 eq) at room temperature under nitrogen. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then refluxed for 4 hours until starting material was totally consumed. The amber coloured reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting crude (amber oil) was directly purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 99.5:0.5 to 99:1 to 95:5) to give 1.31 g (3.51 mmol) of **VII-03** in **95% yield** as yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.45 (PE/$Et_2O$ 95:5);<br>UV very sensitive, deep blue with anisaldehyde and with vanilin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.86 (ddt, 1H, C***H***=$CH_2$, *J*= 16.4, 10.2, 6.2 Hz), 5.16 (ddd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.1, 2.8, 1.4 Hz), 5.09 (ddd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 10.2, 2.4, 1.2 Hz), 4.35 (s br, 2H, NC***H***$_2$), 1.43 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 152.4 (***C***=O), 149.9 (***C***$^{ar}$), 145.8 (***C***$^{ar}$), 144.1 (***C***$^{ar}$), 133.0 (***C***H=$CH_2$), 129.1 (***C***$^{ar}$), 128.3 (***C***$^{ar}$), 118.2 (CH=***C***$H_2$), 82.2 (***C***($CH_3$)$_3$), 51.2 (N***C***$H_2$), 28.1 (C(***C***$H_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2979, 2931, 1723, 1516, 1475, 1405, 1366, 1334, 1278, 1246, 1151, 1098, 1068, 988. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [271, 273, 275], [272, 274, 276], [315, 317, 319, 321], [316, 318, 320, 322], [371, 373, 375, 377] ($MH^+$), [372, 374, 376] ($MH^+$), [388, 390, 392, 394] ($MNH_4^+$). |

## ***N*-Allyl-*N*-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-acetamide** **VII-04**




$C_{10}H_8Cl_4N_2O$
M= 314.0 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired by *Journal of the American Chemical Society* **1948**, 70, 10, 3344-3347.

A mixture previously prepared of acetic anhydride (6 mL, 6.0 mmol, 17.3 eq) and concentrated sulphuric acid (0,1% v/v of acetic acid, 60 µL) was added to **XXX** (800 mg, 3.7 mmol, 1.0 eq) at room temperature under argon. The mixture was stirred for 16 hours and was then slowly poured into 5 mL of distilled water. 10 mL of a saturated sodium carbonate solution and 50 mL of dichloromethane were added to the mixture. The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with dichloromethane. The combined organic phase was washed once with brine then dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was taken up in heptane and concentrated *in vacuo* three times and was then purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 90:10 to 80:20) to give 881 mg of **VII-04** in **95% yield** as yellow oil.

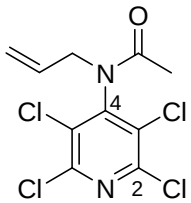
**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.85-5.95 (m, 1H, C***H***=$CH_2$), 5.05-5.25 (m br, 2H, CH=C***H***$_2$), 4.41 (s br, 2H, NC***H***$_2$), 1.97 (s br, 3H, C***H***$_3$).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 150.0 (***C***=O), 132.1 (***C***H=$CH_2$), 129.4 (***C***$^2$), 118.9 (CH=***C***$H_2$), 50.8 (N***C***$H_2$), 22.4 (***C***$H_3$C=O).

**IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$): 2928, 1692, 1513, 1401, 1326, 1270, 1241, 1110, 1088, 980.

**MS** (CI, $NH_3$) m/z: [313, 315, 317, 319] ($MH^+$), [314, 316, 318, 320] ($MH^+$), [330, 332, 334, 336] ($MNH_4^+$), [331, 333, 335] ($MNH_4^+$).

## ***N*-Allyl-*N*-(2,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-yl)-acetamide** **VII-05**



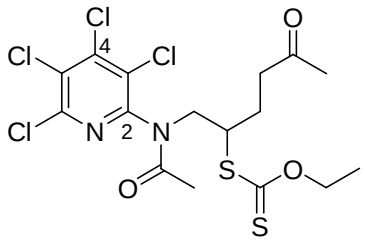
$C_{10}H_8Cl_4N_2O$
M= 314.0 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired by *Journal of the American Chemical Society* **1948**, 70, 10, 3344-3347.

A mixture previously prepared of acetic anhydride (21.3 mL, 18.8 mmol, 17.0 eq) and concentrated sulphuric acid (0,1% v/v of acetic acid, 213 µL) was added to **XXX** (3.0 g, 11.0 mmol, 1.0 eq) at room temperature under argon. The mixture was stirred for 40 minutes and was then slowly poured into 10 mL of distilled water. 10 mL of a saturated sodium carbonate solution and 50 mL of dichloromethane were added to the mixture. The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with dichloromethane. The combined organic phase was washed once with brine then dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was taken up in heptane and concentrated *in vacuo* three times and was then purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 90:10 to 70:30) to give (after ten hours drying under nitrogen flux) 2.84 g of **VII-05** in **82% yield** as yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.44 (PE/$Et_2O$ 70:30);<br>UV sensitive, vanillin sensitive |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.87-5.97 (m, 1H, C***H***=$CH_2$), 5.18-5.22 (m, 0.2H, CH=C***H***$_2$), 5.01-5.12 (m, 1.8H, CH=C***H***$_2$), 4.28-4.35 (m, 1.8H, NC***H***$_2$), 4.20-4.25 (m, 0.2H, NC***H***$_2$), 1.85 (s, 3H, C***H***$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 169.7 & 168.2 (***C***=O), 149.4 & 149.0 ($C^{ar}$), 147.4 & 146.9 ($C^{ar}$), 131.3 & 131.0 (***C***H=$CH_2$), 131.2 & 130.5 (***C***$^4$), 120.6 & 120.5 (CH=***C***$H_2$), 53.3 & 50.2 (N***C***$H_2$), 22.1 & 21.7 (***C***$H_3$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2930, 16941525, 1409, 1371, 1324, 1260, 1210, 1159, 1081, 1031, 980. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [313, 315, 317, 319] ($MH^+$), [314, 316, 318, 320] ($MH^+$), [330, 332, 334, 336] ($MNH_4^+$), [331, 333, 335] ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-4-oxo-pentyl) ester ethyl ester** **VII-06**

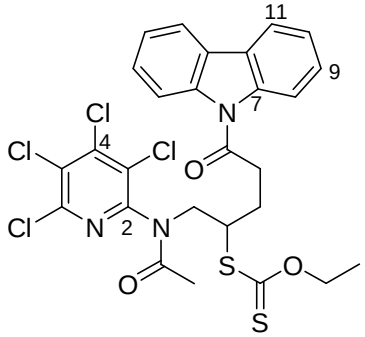



$C_{18}H_{18}Cl_4N_2O_3S_2$
M= 492.3 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-04** (170 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid ethyl ester (2-oxo-propyl) ester **Xa1** (105 mg, 1.48 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 0.7 mL of a mixture dichloroethane-cyclohexane 10:1 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 after 0.13 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 90:10 to 70:30 to 50:50) to yield (after drying under nitrogen flux for 2 hours) 160 mg (0.33 mmol) of **VII-06**in **60% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.64 (PE/$Et_2O$ 50:50);<br>UV sensitive, pale brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.61 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.78 (s br, 1H, NCH$_2$C***H***), 2.74 (s br, 1H, NC***H***$_2$CH), 2.63 (m br, 1H, NC***H***$_2$CH), 2.25 (s br, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 2.20 (s, 3H, C***H***$_3$C=O), 1.90-2.05 (s br, 3H, C***H***$_2$CH$_2$C=O & C***H***$_2$C=O), 1.64 (s, 3H, C***H***$_3$C=O), 1.42 (t, 3H, CH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-4-carbazol-9-yl-4-oxo-butyl) ester ethyl ester** **VII-07**

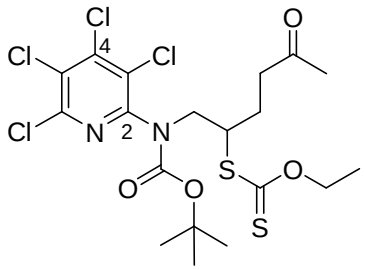



$C_{27}H_{23}Cl_4N_3O_3S_2$
M= 643.4 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-04** (400 mg, 1.27 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid (2-carbazol-9-yl-2-oxo-ethyl) ester ethyl ester **Xa3** (434 mg, 1.32 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 1.55 mL of a mixture dichloroethane-cyclohexane 10:1 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 75 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed after 0.18 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was taken up in dichloromethane and incorporated on silica, then was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 95:5 to 70:30) to yield (after drying under nitrogen flux for 2 hours) 410 mg (0.64 mmol) of **VII-07** in **50% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.29 (PE/$Et_2O$ 60:40);<br>UV very sensitive, deep purple with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.27 (d, 2H, C$^{11}$***H***, *J* = 8.4 Hz), 8.04 (d, 2H, C$^8$***H***, *J* = 7.6 Hz), 7.51 (td, 2H, C$^9$***H***, *J* = 8.8, 1.1 Hz), 7.43 (t, 2H, C$^{10}$***H***, *J* = 7.5 Hz), 4.61 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.07 (s br, 1H, NCH$_2$C***H***), 3.30-3.55 (m br, 2H, NC***H***$_2$CH), 2.65 (s br, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 2.21 (s br, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 2.0 (s br, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.63 (s, 3H, C***H***$_3$C=O), 1.40 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 202.1 (***C***=S), 172.0 (CH$_2$***C***=O), 170.1 (CH$_3$***C***=O), 138.5 (***C***$^7$), 127.5 (***C***$^9$), 126.5 (***C***$^{12}$), 123.7 (***C***$^{11}$), 119.8 (***C***$^{10}$), 116.6 (***C***$^8$), 70.5 (O***C***H$_2$CH$_3$), 50.4 (br, N***C***H$_2$CH), 50.4 (br, NCH$_2$***C***H), 36.5 (***C***H$_2$C=O), 29.9 (***C***H$_2$CH$_2$C=O), 22.5 (***C***H$_3$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2985, 2961, 2928, 1687, 1513, 1491, 1478, 1445, 1423, 1404, 1381, 1330, 1278, 1225, 1160, 1112, 1088, 1050, 1005, 981. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [417, 419, 421, 423], [418, 420, 422, 424], [521, 523, 525, 527], [522, 524, 526, 528], [648, 650, 652, 654] (MH$^+$), [649, 651, 653, 655] (MH$^+$), [665, 667, 669, 671] (MNH$_4^+$), [666, 668, 670] (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[tert-butoxycarbonyl-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-4-oxo-pentyl) ester ethyl ester** **VII-08**

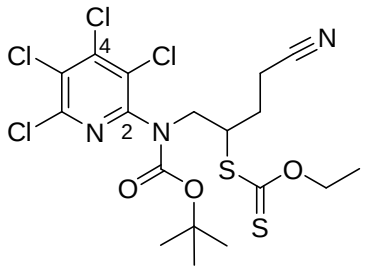


$C_{19}H_{24}Cl_4N_2O_4S_2$
M= 550.4 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-03** (550 mg, 1.48 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid ethyl ester (2-oxo-propyl) ester **Xa1** (263 mg, 1.48 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 1.7 mL of a mixture dichloroethane-cyclohexane 10:1 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 after 0.13 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was taken up in dichloromethane and incorporated on silica, then was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 95:5 to 85:15) to yield (after drying under nitrogen flux for 2 hours) 650 mg (1.18 mmol) of **VII-08** in **80% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.38 (PE/$Et_2O$ 80:20);<br>UV very sensitive, deep brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.57 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.15 (s br, 1H, NCH$_2$C***H***), 4.00 (s br, 1H, NC***H***$_2$CH), 3.83 (s br, 1H, NC***H***$_2$CH), 2.64 (s br, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.16-2.25 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 2.14 (s, 3H, C***H***$_3$C=O), 1.85 (s br, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.44 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.37 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.0 (***C***=S), 207.3 (CH$_3$***C***=O), 152.6 (***C***=O), 149.7 (***C***$^{ar}$), 145.7 (***C***$^{ar}$), 144.2 (***C***$^{ar}$), 129.4 (***C***$^{ar}$), 128.3 (***C***$^{ar}$), 82.8 (***C***(CH$_3$)$_3$), 70.2 (O***C***H$_2$CH$_3$), 53.5 (N***C***H$_2$CH), 50.3 (NCH$_2$***C***H), 40.6 (***C***H$_2$C=O), 30.0 (***C***H$_2$CH$_2$C=O), 28.0 (C(***C***H$_3$)$_3$), 25.2 (***C***H$_3$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2980, 2931, 1721, 1516, 1443, 1406, 1368, 1281, 1222, 1155, 1111, 1053. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [450, 452, 454, 456], [451, 453, 455, 457], [493, 495, 497, 499], [494, 496, 498, 500], [549, 551, 553, 555] (MH$^+$), [550, 552, 554, 556] (MH$^+$), [566, 568, 570, 572] (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[tert-butoxycarbonyl-(2,3,4,5-tetrachloro-phenyl)-amino]-methyl}-3-cyano-propyl) ester ethyl ester** **VII-09**

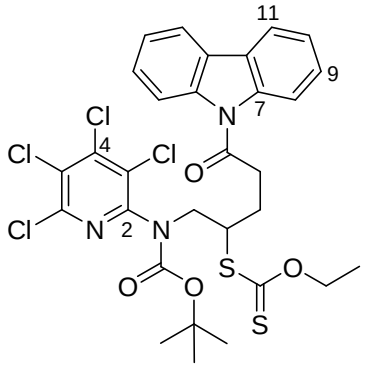


$C_{18}H_{21}Cl_4N_3O_3S_2$
M= 533.3 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-03** (3.06 g, 8.23 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid cyanomethyl ester ethyl ester **Xa2** (1.33 g, 8.23 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 9 mL 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 75 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed after 0.14 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 99.5:0.5 to 90:10) to yield (after drying under nitrogen flux for 2 hours) 4.11 g (7.86 mmol) of **VII-09** in **94% yield** as viscous pale yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.18 (PE/$Et_2O$ 80:20);<br>UV very sensitive, deep blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.60 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.15 (s br, 1H, NCH$_2$C***H***), 4.01 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 14.5, 5.0 Hz), 3.83 (s br, 1H, NC***H***$_2$CH), 2.63 (ddd, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 16.5, 8.6, 5.6 Hz), 2.53 (s br, 1H, C***H***$_2$C=O), 2.34 (s br, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.9-2.15 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.43 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.34 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 211.6 (***C***=S), 152.7 (***C***=O), 144.9 (***C***$^{ar}$), 144.3 (***C***$^{ar}$), 129.1 (***C***$^{ar}$), 128.6 (***C***$^2$), 118.8 (CH$_2$***C***≡N), 83.1 (***C***(CH$_3$)$_3$), 70.6 (O***C***H$_2$CH$_3$), 49.5 (br, N***C***H$_2$CH & NCH$_2$***C***H), 28.0 (C(***C***H$_3$)$_3$), 27.5 (CH$_2$***C***N), 15.1 (***C***H$_2$CH$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2981, 2934, 1722, 1517, 1443, 1404, 1370, 1349, 1283, 1225, 1153, 1111, 1088, 1052, 1000. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [434, 436, 438, 440], [435, 437, 439, 441], [477, 479, 481], [478, 480, 482], [532, 534, 536, 538] (MH$^+$), [533, 535, 536] (MH$^+$), [549, 551, 553] (MNH$_4^+$), [550, 552, 554] (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[tert-butoxycarbonyl-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-4-carbazol-9-yl-4-oxo-butyl) ester ethyl ester** **VII-10**

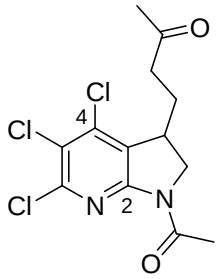



$C_{30}H_{29}Cl_4N_3O_4S_2$
M= 701.5 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-04** (400 mg, 1.07 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid (2-carbazol-9-yl-2-oxo-ethyl) ester ethyl ester **Xa3** (356 mg, 1.08 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 1.2 mL of a mixture dichloroethane-cyclohexane 10:1 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 75 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed after 0.10 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was taken up in dichloromethane and incorporated in 3 g silica, then was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 95:5 to 90:10) to yield (after drying under nitrogen flux for 2 hours) 420 mg (0.60 mmol) of **VII-10** in **56% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.30 (PE/$Et_2O$ 85:15);<br>UV very sensitive, deep purple with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.21 (d, 2H, C$^{11}$***H***, *J* = 8.4 Hz), 8.00 (d, 2H, C$^8$***H***, *J* = 6.8 Hz), 7.47(m, 2H, C$^9$***H***), 7.38 (m, 2H, C$^{10}$***H***), 4.56 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.27 (s br, 1H, NCH$_2$C***H***), 4.13 (s br, 2H, NC***H***$_2$CH), 3.37 (m br, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.59 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 2.21 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.45 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.34 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.0 (***C***=S), 172.0 (CH$_2$***C***=O), 152.6 ((CH$_3$)$_3$CO***C***=O), 149.7 (***C***$^{ar}$Cl), 145.7 (***C***$^{ar}$Cl), 144.2 (***C***$^{ar}$Cl), 138.5 (***C***$^7$), 135.7 (***C***$^{ar}$Cl), 128.3 (***C***$^2$), 127.4 (***C***$^9$), 126.5 (***C***$^{12}$), 123.7 (***C***$^{11}$), 119.8 (***C***$^{10}$), 116.6 (***C***$^8$), 82.9 (***C***(CH$_3$)$_3$), 70.4 (O***C***H$_2$CH$_3$), 50.36 (N***C***H$_2$CH), 50.34 (NCH$_2$***C***H), 36.5 (***C***H$_2$C=O), 28.0 (C(***C***H$_3$)$_3$), 26.9 (***C***H$_2$CH$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2980, 2930, 1721, 1516, 1479, 1446, 1406, 1372, 1332, 1282, 1219, 1155, 1110, 1053, 1010, 984, 945, 910. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [478, 480, 482, 484], [479, 481, 483, 485], [599, 601, 603, 605], [600, 602, 604, 606], [649, 951, 653, 655], [650, 652, 654, 656], [703, 705, 707, 709] (MH$^+$), [704, 706, 708, 710] (MH$^+$). |

**5-(1-Acetyl-4,5,6-trichloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-pentan-2-one** **VII-11**

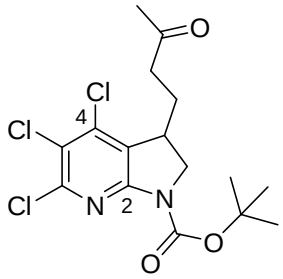



$C_{13}H_{13}Cl_3N_2O_2$
M= 335.6 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-06** (120 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 1.6 mL of a mixture chlorobenzene-octane 2:1 and the solution was refluxed for 15 min under argon. Di-*tert*-butyl peroxide (DTBP) was then added to the refluxing solution by portions (100 mol% every hour, for 3 hours). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed after 5 hours, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 40:60 to 0:100) to give 35 mg of **VII-11** in **44% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.30 (PE/$Et_2O$ 80:20);<br>UV sensitive, red brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.11 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 12.3, 9.3 Hz), 4.00 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 12.3, 3.4 Hz), 3.44 (tt, 1H, NCH$_2$C***H***, *J* = 9.3, 3.5 Hz), 2.67 (s, 3H, ***C***H$_3$C(=O)N), 2.48-2.58 (m, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.20-2.30 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 2.21 (s, 3H, C***H***$_3$C(=O)CH$_2$), 1.74-1.86 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O). |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [335, 337, 339, 341] ($MH^+$), [336, 338, 340] ($MH^+$). |

**4,5,6-Trichloro-3-(4-oxo-pentyl)-2,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester** **VII-12**




$C_{16}H_{19}Cl_3N_2O_3$
M= 393.7 g.mol$^{-1}$

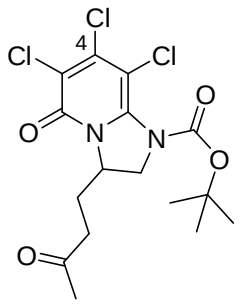
The compound **VII-08** (250 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 4 mL of a mixture chlorobenzene-triethylsilane 3:1 and the uncolored solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl peroxide (DLP) was then added to the refluxing solution by portions (20 mol% every 20 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed after 1.4 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 5 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 99:1 to 0:100) to give 24 mg (0.06 mmol) of **VII-12** in **13% yield** as yellow viscous oil along with **VII-13** in **25% yield**.

Alternatively the compound **VII-08** (400 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 6 mL of a mixture chlorobenzene-cyclohexane 1:1 and the uncolored solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 2.2 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 5 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 99:1 to 0:100) to give 20 mg (0.05 mmol) of **VII-12** in **8% yield** as yellow viscous oil along with **VII-13** in **18% yield**.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.33 (PE/AcOEt 70:30);<br>UV sensitive, bright yellow/brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.04 (dd, 1H, NC$\boldsymbol{H}_2$CH, *J* = 11.4, 9.5 Hz), 3.77 (dd, 1H, NC$\boldsymbol{H}_2$CH, *J* = 11.4, 3.2 Hz), 3.38 (tt, 1H, NCH$_2$C$\boldsymbol{H}$, *J* = 9.0, 3.5 Hz), 2.39-2.48 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$C=O), 2.07-2.18 (m, 4H, C(=O)C$\boldsymbol{H}_3$ & C$\boldsymbol{H}_2$CH$_2$C=O), 1.88 (dtd, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$CH$_2$C=O, *J* = 14.5, 8.5, 6.1 Hz), 1.56 (s, 9H, C(C$\boldsymbol{H}_3$)$_3$). |

| | |
|---|---|
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 207.1 ($CH_3$***C***=O), 153.7 ($(CH_3)_3CO$***C***=O), 150.4 (***C***$^{ar}$), 148.2 (***C***$^{ar}$), 140.2 (***C***$^{ar}$), 126.1 (***C***$^{ar}$), 121.8 (***C***$^{ar}$), 82.8 (***C***$(CH_3)_3$), 52.3 (N***C***$H_2$CH), 39.4 ($CH_2$***C***$H_2$C=O), 35.9 (N$CH_2$***C***H), 30.1 (***C***$H_3$C=O), 28.3 (C(***C***$H_3)_3$), 26.3 (***C***$H_2CH_2$C=O). |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [293, 295, 297], [294, 296, 298], [337, 339, 341, 343], [338, 340, 342, 344], [393, 395, 397, 399] ($MH^+$), [394, 396, 398, 400] ($MH^+$). |

**6,7,8-Trichloro-5-oxo-3-(3-oxo-butyl)-2,3-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester** **VII-13**



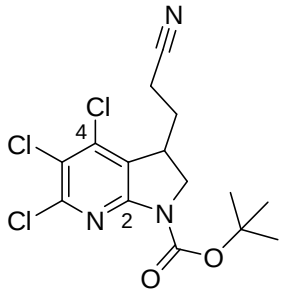

$C_{16}H_{19}Cl_3N_2O_4$
M= 409.7 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-13** (47 mg, 0.115 mmol) was obtained in **25% yield** as yellow viscous oil, along with **VII-12** in **13% yield**.

Alternatively the compound **VII-13** (50 mg ,0.12 mmol) was obtained in **18% yield** as yellow viscous oil, along with **VII-12** in **8% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.07 (PE/AcOEt 70:30); 0.42 (PE/AcOEt 20:80);<br>UV ***NOT*** very sensitive, light brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.61-4.67 (m, 1H, $NCH_2C\boldsymbol{H}N$), 4.14 (dd, 1H, $NC\boldsymbol{H}_2CH$, *J* = 11.6, 1.2 Hz), 3.97 (dd, 1H, $NC\boldsymbol{H}_2CH$, *J* = 11.7, 7.4 Hz), 2.62 (dt, 1H, $C\boldsymbol{H}_2C{=}O$, *J* = 18.1, 7.4 Hz), 2.51 (dt, 1H, $C\boldsymbol{H}_2C{=}O$, *J* = 18.2, 6.6 Hz), 2.16 (s, 3H, $C(=O)C\boldsymbol{H}_3$), 1.94-2.08 (m, 2H, $C\boldsymbol{H}_2CH_2C{=}O$), 1.54 (s, 9H, $C(C\boldsymbol{H}_3)_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 206.7 ($CH_3\boldsymbol{C}{=}O$), 154.5 ($(CH_3)_3CO\boldsymbol{C}{=}O$), 150.5 (***C***$^{ar}$), 145.1 (***C***$^{ar}$), 139.9 (***C***$^{ar}$), 120.8 (***C***$^{ar}$), 101.3 (***C***$^{6}$=O), 84.6 ($\boldsymbol{C}(CH_3)_3$), 57.2 ($NCH_2\boldsymbol{C}H$), 53.2 ($N\boldsymbol{C}H_2CH$), 39.0 ($CH_2\boldsymbol{C}H_2C{=}O$), 29.9 ($\boldsymbol{C}H_3C{=}O$), 28.0 ($C(\boldsymbol{C}H_3)_3$), 26.2 ($\boldsymbol{C}H_2CH_2C{=}O$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2984, 2932, 1733, 1665, 1598, 1505, 1396, 1372, 1357, 1329, 1256, 1140. |

**4,5,6-Trichloro-3-(2-cyano-ethyl)-2,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester** **VII-14**

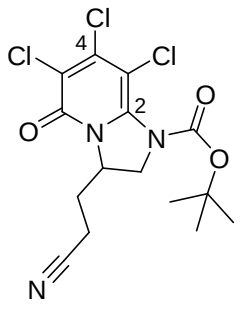


$C_{15}H_{16}Cl_3N_3O_3$
M= 376.7 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-09** (500 mg, 0.94 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 7 mL of a mixture chlorobenzene-triethylsilane 2:1 and the uncolored solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.2 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 5 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 99:1 to 0:100) to give 25 mg (0.07 mmol) of **VII-14** in **7% yield** as yellow viscous oil together with 80 mg (0.20 mmol) of **VII-15** in **22% yield** as yellow viscous oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.40 (PE/$Et_2O$ 60:40);<br>UV sensitive, bright yellow/brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.11 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 11.4, 9.4 Hz), 3.86 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 11.7, 3.2 Hz), 3.45-3.52 (m, 1H, NCH$_2$C***H***), 2.40-2.48 (m, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.19-2.31 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.87-2.01 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.56 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 153.5 (***C***=O), 150.2 (***C***$^{ar}$), 148.8 (***C***$^{ar}$), 140.3 (***C***$^{ar}$), 124.7 (***C***$^{ar}$), 122.0 (***C***$^{ar}$), 118.4 (***C***≡N), 83.1 (***C***(CH$_3$)$_3$), 51.8 (N***C***H$_2$CH), 35.9 (NCH$_2$***C***H), 28.29 (CH$_2$***C***H$_2$C≡N), 28.25 (C(***C***H$_3$)$_3$), 14.6 (***C***H$_2$CH$_2$ C≡N). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2982, 2930, 2856, 1717, 1584, 1548, 1480, 1431, 1394, 1371, 1325, 1281, 1255, 1154, 1097, 1078. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [276, 278, 280, 282], [277, 279, 281, 283], [320, 322, 324, 326], [321, 323, 325], [376, 378, 380] (MH$^+$), [377, 379] (MH$^+$). |

**6,7,8-Trichloro-3-(2-cyano-ethyl)-5-oxo-2,3-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester** **VII-15**

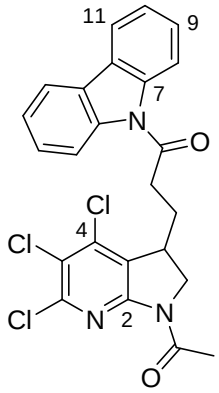



$C_{15}H_{16}Cl_3N_3O_3$
M= 392.7 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-15** (80 mg, 0.20 mmol) was obtained in **22% yield** as yellow viscous oil along with **VII-14** in **7% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.63 (AcOEt 100);<br>UV ***NOT*** very sensitive, light brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.69 (td, 1H, $NCH_2C\boldsymbol{H}N$, *J* = 7.1, 1.3 Hz), 4.28 (dd, 1H, $NC\boldsymbol{H}_2CH$, *J* = 12.0, 1.4 Hz), 4.07 (dd, 1H, $NC\boldsymbol{H}_2CH$, *J* = 12.0, 7.5 Hz), 2.45-2.63 (m, 2H, $C\boldsymbol{H}_2$ C≡N), 2.18-2.33 (m, 1H, $C\boldsymbol{H}_2CH_2C{\equiv}N$), 1.96-2.12 (m, 1H, $C\boldsymbol{H}_2CH_2C{\equiv}N$), 1.56 (s, 9H, $C(C\boldsymbol{H}_3)_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 154.4 (***C***=O), 150.3 (***C***$^{ar}$), 145.6 (***C***$^{ar}$), 139.4 (***C***$^{ar}$), 121.1 (***C***$^{ar}$), 118.2 (***C***≡N), 101.7 (***C***$^{6}$=O), 85.2 ($\boldsymbol{C}(CH_3)_3$), 56.5 ($NCH_2\boldsymbol{C}HN$), 52.1 ($N\boldsymbol{C}H_2CH$), 28.0 ($C(\boldsymbol{C}H_3)_3$), 27.8 ($\boldsymbol{C}H_2CH_2C{\equiv}N$), 14.3 ($CH_2\boldsymbol{C}H_2C{\equiv}N$). |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [292, 294, 296], [358, 360, 362], [392, 394, 396, 398] ($MH^+$), [393, 395, 397, 399] ($MH^+$), [409, 411, 413] ($MNH_4^+$). |

**4-(1-Acetyl-4,5,6-trichloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-carbazol-9-yl-butan-1-one** **VII-16**



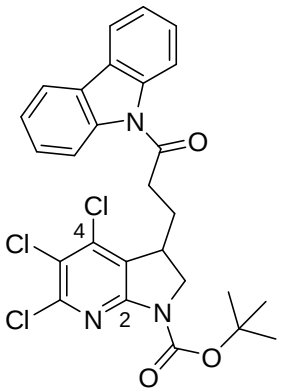

$C_{24}H_{18}Cl_3N_3O_2$
M= 486.8 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-07** (100 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 1.1 mL of a mixture chlorobenzene-cyclohexane 1:1 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 after 2.0 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 4 mL of cold acetonitrile were added to the amber residue obtained and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The oily residue obtained was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 70:30 to 50:50) to give 30 mg of **VII-16** in **41% yield** as white solid.

***R***$_f$ — 0.53 ($CH_2Cl_2$ 100);
UV sensitive, bright yellow with vanillin

**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) — 8.18 (d, 2H, C$^{11}$***H***, *J* = 8.3 Hz), 8.06 (dd, 2H, C$^8$***H***, *J* = 7.6, 0.7 Hz), 7.50-7.56 (m, 2H, C$^9$***H***), 7.45 (td, 2H, C$^{10}$***H***, *J* = 7.4, 0.6 Hz), 4.16-4.20 (m, 2H, NC***H***$_2$CH), 3.59-3.71 (m br, 1H, NCH$_2$C***H***), 3.19-3.35 (m, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.45-2.65 (m, 4H, C***H***$_3$C(=O)N & C***H***$_2$CH$_2$C=O), 2.17-2.30 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O).

**3-(4-Carbazol-9-yl-4-oxo-butyl)-4,5,6-trichloro-2,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester** **VII-17**

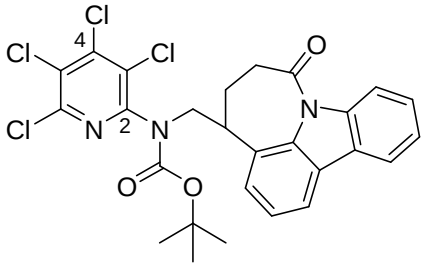



$C_{27}H_{24}Cl_3N_3O_3$
M= 544.9 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-10** (185 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 1.1 mL of a mixture chlorobenzene-cyclohexane 1:1 and the uncolored solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.6 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 3 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 1 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 95:5 to 80:20) to give 8 mg (0.015 mmol) of **VII-17** in **6% yield** as solid along with **VI-18** in **20% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R*$_f$** | 0.21 (PE/$Et_2O$ 70:30);<br>UV sensitive, beige with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.16 (d, 2H, $C^{ar}$***H***, *J* = 8.3 Hz), 8.06 (dd, 2H, $C^{ar}$***H***, *J* = 7.7 Hz), 7.49 (t, 2H, $C^{ar}$***H***, *J* = 7.2 Hz), 7.40 (t, 2H, $C^{ar}$***H***, *J* = 7.5 Hz), 4.13 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 11.3, 9.3 Hz), 3.96 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 11.4, 2.9 Hz), 3.59 (m, 1H, $NCH_2C$***H***), 3.22 (t, 2H, C***H***$_2$C=O, *J* = 7.1 Hz), 2.51 (m, 1H, C***H***$_2CH_2$C=O), 2.22 (m, 1H, C***H***$_2CH_2$C=O), 1.56 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [445, 446, 448], [511, 513, 515], [544, 546, 548] ($MH^+$), [545, 546, 548] ($MH^+$). |

**(7-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-azepino[3,2,1-*jk*]carbazol-4-ylmethyl)-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester** **VII-18**

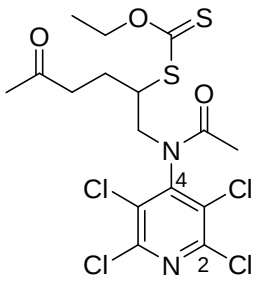



$C_{27}H_{23}Cl_4N_3O_3$
M= 579.3 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-18** (30 mg, 0.052 mmol) was obtained in **20% yield** as dark yellow oil along with **VII-17** in **6% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.32 (PE/$Et_2O$ 70:30);<br>UV sensitive, pale brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.66 (d, 1H, $C^{ar}$***H***, *J* = 8.3 Hz), 7.94 (d, 1H, $C^{ar}$***H***, *J* = 7.5 Hz), 7.79 (m, 1H, $C^{ar}$***H***), 7.54 (t, 1H, $C^{ar}$***H***, *J* = 7.2 Hz), 7.42 (dt, 1H, $C^{ar}$***H***, *J* = 7.6, 0.9 Hz), 7.31 (m, 1H, $C^{ar}$***H***), 7.27 (dd, 1H, $C^{ar}$***H***, *J* = 6.1, 4.7 Hz), 4.34 (d, 2H, NC***H***$_2$CH, *J* = 45.2 Hz), 3.69 (m, 1H, $NCH_2$C***H***), 3.08 (m, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.51 (m, 2H, C***H***$_2CH_2$C=O), 1.56 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [478, 480, 482], [544, 546, 548], [578, 580, 582] ($MH^+$), [579, 581, 583] ($MH^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(2,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-yl)-amino]-methyl}-4-oxo-pentyl) ester ethyl ester** **VII-19**

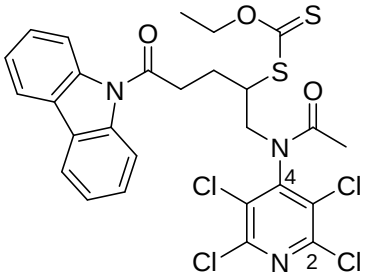


$C_{16}H_{18}Cl_4N_2O_3S_2$
M= 492.3 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-05** (1.0 g, 3.18 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid ethyl ester (2-oxo-propyl) ester **Xa1** (588 mg, 3.30 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 3.6 mL of a mixture dichloroethane-cyclohexane 10:1 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 after 0.13 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 95:5 to 50:50) to yield (after drying under nitrogen flux for 2 hours) 1.1 g (2.23 mmol) of **VII-19** in **70% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.28 (PE/Et$_2$O 50:50);<br>UV sensitive, vanillin sensitive |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) | 4.54-4.63 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.50 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 14.4, 9.2 Hz), 3.61 (tt, 1H, NCH$_2$C***H***, *J* = 9.0, 4.3 Hz), 3.41 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 14.4, 4.5 Hz), 2.81 (ddd, 1H, CH$_2$C***H***$_2$C=O, *J* = 17.6, 10.0, 5.1 Hz), 2.56 (ddd, 1H, CH$_2$C***H***$_2$C=O, *J* = 17.5, 9.9, 5.6 Hz), 2.28-2.38 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 2.16 (s, 3H, C***H***$_3$C=O), 1.97-2.07 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.88 (s, 3H, CH$_2$C=O C***H***$_3$), 1.35 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) | 213.3 (***C***=S), 207.3 (CH$_3$***C***=OCH$_2$), 169.0 (N***C***=OCH$_3$), 149.2 (***C***$^4$), 147.7 & 147.5 (***C***$^{ar}$), 131.4 & 130.3 (***C***$^{ar}$), 70.4 (O***C***H$_2$CH$_3$), 50.2 (N***C***H$_2$CH), 49.6 (NCH$_2$***C***H), 40.8 (***C***H$_2$C=O), 30.1 (***C***H$_3$C=O), 25.1 (***C***H$_2$CH$_2$C=O), 22.0 (NC=O***C***H$_3$), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, CDCl$_3$) | 2930, 1715, 1688, 1524, 1410, 1369, 1326, 1262, 1226, 1163, 1112, 1052, 1002. |
| **MS** (CI, NH$_3$) m/z | [490, 492, 494, 496] (MH$^+$), [491, 493, 495, 497] (MH$^+$), [507, 509, 511, 513] (MNH$_4^+$), [508, 510, 512, 513] (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(2,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-yl)-amino]-methyl}-4-carbazol-9-yl-4-oxo-butyl) ester ethyl ester** **VII-20**

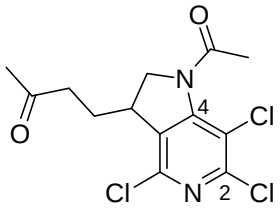


$C_{27}H_{23}Cl_4N_3O_3S_2$
M= 643.4 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-05** (170 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid (2-carbazol-9-yl-2-oxo-ethyl) ester ethyl ester **Xa3** (194 mg, 0.59 mmol, 1.1 eq) were dissolved in 0.6 mL of a mixture dichloroethane-cyclohexane 1:1 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 75 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed after 0.20 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was taken up in dichloromethane and incorporated on silica, then was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 80:20 to 70:30) to yield (after drying under nitrogen flux for 2 hours) 110 mg (0.16 mmol) of **VII-20** in **42% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.34 (PE/$Et_2O$ 70:30);<br>UV sensitive, deep purple with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.27 (d, 2H, C$^{11}$***H***, *J* = 8.4 Hz), 8.05 (d, 2H, C$^{8}$***H***, *J* = 7.3 Hz), 7.54 (t, 2H, C$^{9}$***H***, *J* = 7.2 Hz), 7.44 (t, 2H, C$^{10}$***H***, *J* = 7.4 Hz), 4.60 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.78-3.95 (m br, 1H, NCH$_2$C***H***), 3.48-3.63 (m, 3H, C***H***$_2$C=O & NC***H***$_2$CH), 3.20-3.40 (m, 1H, NC***H***$_2$CH), 2.63-2.81 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 2.30-2.47 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.63 (s, 3H, C***H***$_3$C=O), 1.39 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2927, 1698, 1524, 1445, 1377, 1327, 1265, 1217, 1156, 1110, 1052, 995, 980. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [520, 522, 524, 526], [521, 523, 525, 527], [647, 649, 651, 653] ($MH^+$), [648, 650, 652, 654] ($MH^+$). |

**4-(1-Acetyl-4,6,7-trichloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl)-butan-2-one** **VII-21**



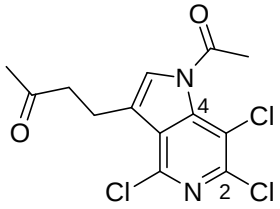

$C_{13}H_{13}Cl_3N_2O_2$
M= 335.6 g.mol$^{-1}$

Alternatively the compound **VII-19** (1.0 g, 2.03 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 16 mL of a mixture chlorobenzene-cyclohexane 1:1 and the uncolored solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.6 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 5 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 99:1 to 30:70) to give 230 mg (0.69 mmol) of **VII-21** in **35% yield**.

Alternatively the compound **VII-19** (1.0 g, 2.03 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 14 mL of a mixture chlorobenzene-cyclohexane 5:2 and the uncolored solution was refluxed for 10 min under argon. Di-*tert*-butyl peroxide (DTBP, 1.12 mL, 6.09 mmol, 3.0 eq) was then added to the refluxing solution over 4 hours. The reaction was then 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. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was taken up in dichloromethane, incorporated in silica and was then purified by flash column chromatography (silica gel, diethyl ether-ethyl acetate 99:1 to 90:10) to give 370 mg (1.10 mmol) of **VII-21** in **56% yield** as yellow viscous oil along with **VII-22** in **9% yield** as yellow viscous oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.29 ($Et_2O$/AcOEt 90:10);<br>UV sensitive, brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.21 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 10.9, 7.8 Hz), 4.13 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 10.9, 2.2 Hz), 3.30-3.36 (m, 1H, NCH$_2$C***H***N), 2.46-2.63 (m, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.35 (s, 3H, C***H***$_3$C(=O)N), 2.19 (s, 3H, C***H***$_3$C(=O)CH$_2$), 2.11 (dtd, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O, *J* = 11.9, 7.1, 4.7 Hz), 1.95 (td, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O, *J* = 14.7, 7.0 Hz). |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [335, 337, 339, 341] ($MH^+$), [336, 338, 340, 342] ($MH^+$), [352, 354, 356] ($MNH_4^+$), [353, 355] ($MNH_4^+$). |

**4-(1-Acetyl-4,6,7-trichloro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl)-butan-2-one** **VII-22**

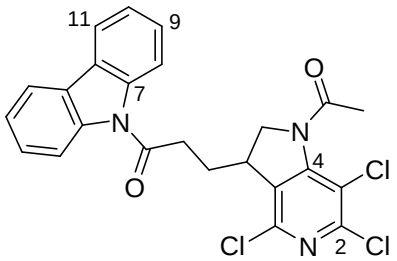



$C_{13}H_{11}Cl_3N_2O_2$
M= 333.6 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-22** (60 mg, 0.18 mmol) was obtained in **9% yield** as yellow viscous oil along with **VII-21**in **56% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.35 ($Et_2O$/AcOEt 90:10);<br>UV sensitive, brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.34 (s, 1H, NC***H***=C), 3.21 (t, 2H, C***H***$_2$C=O, *J* 6.9 Hz), 2.90 (t, 2H, C***H***$_2$CH$_2$C=O, *J* = 6.9 Hz), 2.72 (s, 3H, C***H***$_3$C(=O)N), 2.20 (s, 3H, C***H***$_3$C(=O)CH$_2$),. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [333, 335, 337, 339] ($MH^+$), [334, 336, 338, 340] ($MH^+$). |

**3-(1-Acetyl-4,6,7-trichloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl)-1-carbazol-9-yl-propan-1-one** **VII-23**

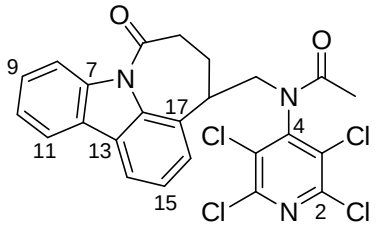



$C_{24}H_{18}Cl_3N_3O_2$
M= 486.8 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-20** (50 mg, 0.078 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 0.6 mL of a mixture chlorobenzene-cyclohexane 1:1 and the uncolored solution was refluxed for 15 min under argon. Dilauroyl 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 after 1.6 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 1.5 mL of cold acetonitrile were added to the obtained residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 1 hours. The resulting crude (amber paste) was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 95:5 to 50:50) to give 10 mg (0.021 mmol) of **VII-23** in **23% yield** as solid along with **VII-24** in **32% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.15 (PE/$Et_2O$ 50:50);<br>UV sensitive, pale purple with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.21 (d, 2H, C$^{11}$***H***, *J* = 8.3 Hz), 8.06 (d, 2H, C$^8$***H***, *J* = 7.6 Hz), 7.54 (td, 2H, C$^9$***H***, *J* = 7.9, 1.2 Hz), 7.45 (t, 2H, C$^{10}$***H***, *J* = 7.4 Hz), 4.26-4.32 (m, 2H, NC***H***$_2$CH), 3.50-3.55 (m, 1H, NCH$_2$C***H***), 3.29 (td, 2H, C***H***$_2$C=O, *J* = 7.0, 1.5 Hz), 2.32 (s, 3H, C***H***$_3$C(=O)N), 2.32-2.45 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.96-2.11 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O). |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [485, 487, 489, 491] ($MH^+$), [486, 488, 490, 492] ($MH^+$), [502, 504] ($MNH_4^+$), [503, 505] ($MNH_4^+$). |

**_N_-(7-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-azepino[3,2,1-_jk_]carbazol-4-ylmethyl)-_N_-(2,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-yl)-acetamide** **VII-24**

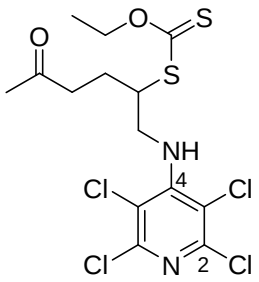



$C_{24}H_{17}Cl_4N_3O_2$
M= 521.2 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-24** (13 mg, 0.025 mmol) was obtained in **32% yield** as solid along with **VII-23** in **23% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.32 (PE/$Et_2O$ 50:50);<br>UV sensitive, pale purple with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.69 (d, 1H, C$^{16}$***H***, *J* = 8.3 Hz), 7.99 (d, 1H, C$^{11}$***H***, *J* = 7.9 Hz), 7.87 (d, 1H, C$^{8}$***H***, *J* = 7.3 Hz), 7.55 (t, 1H, C$^{15}$***H***, *J* = 7.8 Hz), 7.44 (t, 1H, C$^{14}$***H***, *J* = 7.5 Hz), 7.24 (t, 1H, C$^{9}$***H***, *J* = 7.5 Hz), 7.19 (d, 1H, C$^{10}$***H***, *J* = 7.5 Hz), 4.40 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 14.8, 8.8 Hz), 4.09 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 14.8, 3.3 Hz), 3.60 (m br, 1H, NCH$_2$C***H***), 3.26 (ddd, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 15.5, 8.5, 3.7 Hz), 3.04 (ddd, 1H, C***H***$_2$C=O, *J* = 15.7, 7.5, 3.4 Hz), 2.49-2.56 (m, 2H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.91 (s, 3H, C(=O)C***H***$_3$). |

**Dithiocarbonic acid ethyl ester {4-oxo-1-[(2,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-ylamino)-methyl]-pentyl} ester** **VII-25**

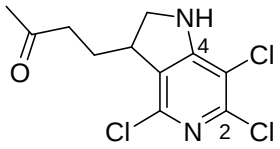



$C_{14}H_{16}Cl_4N_2O_2S_2$
M= 450.2 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-02** (500 mg, 1.83 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid ethyl ester (2-oxo-propyl) ester **Xa1** (327 mg, 1.83 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 2 mL of a mixture dichloroethane-cyclohexane 10:1 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 (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 after 0.30 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 95:5 to 70:30) to yield (after drying under nitrogen flux for 2 hours) 420 mg (0.94 mmol) of **VII-25** in **52% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.21 (PE/$Et_2O$ 70:30);<br>UV sensitive, dark brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.51 (t, 1H, N***H***, *J* = 5.8 Hz), 4.59-4.74 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.19-4.27 (m, 1H, NC***H***$_2$CH), 3.99-4.07 (m, 1H, NCH$_2$C***H***), 3.78-3.86 (m, 1H, NC***H***$_2$CH), 2.71 (t, 2H, CH$_2$C***H***$_2$C=O, *J* =6.9 Hz), 2.20 (s, 3H, C***H***$_3$C=O), 2.15-2.24 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.85 (ddt, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O, *J* = 14.6, 10.3, 6.5 Hz), 1.45 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |

**4-(4,6,7-Trichloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl)-butan-2-one** **VII-26**

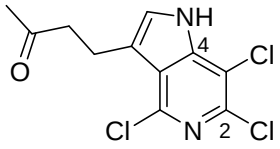



$C_{11}H_{11}Cl_3N_2O$
M= 293.6 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-25** (350 mg, 0.78 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 6 mL of a mixture chlorobenzene-cyclohexane 2:1 and the uncolored solution was refluxed for 10 min under argon. Di-*tert*-butyl peroxide (DTBP, 0.43 mL, 2.34 mmol, 3.0 eq) was then added to the refluxing solution over 2.5 hours. The reaction was then regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed after 5 hours, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was taken up in dichloromethane, incorporated in silica and was then purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 50:50 to 0:100) to give 45 mg (0.15 mmol) of **VII-26** in **20% yield** as yellow viscous oil along with **VII-27** in **25% yield** as yellow viscous oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.32 (PE/$Et_2O$ 20:80);<br>UV very sensitive, pale blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 3.96 (td, 1H, $NCH_2C\boldsymbol{H}N$, *J* = 10.4, 1.3 Hz), 3.53-3.62 (m, 2H, $NC\boldsymbol{H}_2CH$), 2.52 (t, 2H, $C\boldsymbol{H}_2C{=}O$, *J* = 7.8 Hz), 2.21 (s, 3H, $C\boldsymbol{H}_3C{=}O$), 2.09-2.18 (m, 1H, $C\boldsymbol{H}_2CH_2C{=}O$), 2.04 (dt, 1H, $C\boldsymbol{H}_2CH_2C{=}O$, *J* = 14.6, 7.6 Hz). |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [293, 295, 297, 299] ($MH^+$), [294, 296, 298] ($MH^+$). |

**4-(4,6,7-Trichloro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl)-butan-2-one** **VII-27**

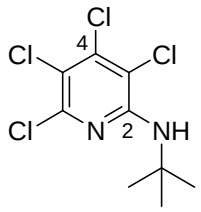



$C_{11}H_9Cl_3N_2O$
M= 291.6 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-27** (57 mg, 0.20 mmol) was obtained in **25% yield** as yellow viscous oil along with **VII-26** in **20% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.39 (PE/$Et_2O$ 20:80);<br>UV very sensitive, dark blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.73 (s br, 1H, N***H***), 7.14 (d, 1H, NC***H***=C, *J* = 2.0 Hz), 3.24 (t, 2H, C***H***$_2$C=O, *J* = 7.1 Hz), 2.91 (t, 2H, C***H***$_2$CH$_2$C=O, *J* = 7.1 Hz), 2.20 (s, 3H, C***H***$_3$C=O). |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [291, 293, 295, 297] ($MH^+$), [292, 294, 296] ($MH^+$). |

**tert-Butyl-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-amine** **VII-28**



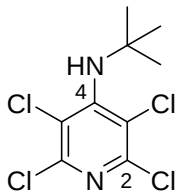

$C_9H_{10}Cl_4N_{32}$
M= 288.0 g.mol$^{-1}$

A mixture of *tert*-butylamine (12.5 mL, 8.73 g, 119.4 mmol, 3.0 eq) was added to a stirred solution of pentachloropyridine (10.0 g, 39.8 mmol, 1.0 eq) in 90 mL *N,N*-dimethylacetamide at room temperature under nitrogen.. The reaction mixture was heated to reflux for 5 hours until starting material was totally consumed. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the amber oily residue was taken up in dichloromethane. The mixture was washed once with distilled water, then three times with saturated sodium carbonate solution. The aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (amber oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 99.5:0.5 to 99:1) to give 3.17 g (11.0 mmol) of **VII-28** in **28% yield** as white solid along with **VII-29** in **72 % yield**.

2

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.55 (PE 100);<br>UV not sensitive, white with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.10 (s, 1H, N***H***), 1.46 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 151.2 (***C***$^{ar}$), 145.0 (***C***$^{ar}$), 141.1 (***C***$^{ar}$), 115.3 (***C***$^{ar}$), 113.0 (***C***$^{ar}$), 52.7 (***C***(CH$_3$)$_3$), 28.8 (C(***C***H$_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3433, 2968, 1566, 1484, 1453, 1408, 1361, 1287, 1218, 1078, 1032, 909. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [287, 289, 291, 293] ($MH^+$), [288, 290, 292] ($MH^+$). |

## ***tert*-Butyl-(2,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-yl)-amine** **VII-29**



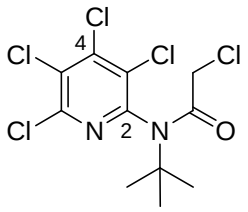

$C_9H_{10}Cl_4N_{32}$
M= 288.0 g.mol$^{-1}$

Reference:

The compound **VII-29** (8.28 g, 28.8 mmol) was obtained in **72 % yield** as white solid along with **VII-28** in **28% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.19 (PE 100);<br>UV not sensitive, white with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.50 (s, 1H, N***H***), 1.45 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 152.7 (***C***$^{ar}$), 146.4 (***C***$^{ar}$), 121.8 (***C***$^{ar}$), 57.9 (***C***(CH$_3$)$_3$), 31.4 (C(***C***H$_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3381, 2972, 1530, 1474, 1450, 1398, 1369, 1325, 1256, 1211, 1189, 1031, 1001, 925. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [287, 289, 291, 293] ($MH^+$), [288, 290, 292] ($MH^+$). |

**_N-tert_-Butyl-2-chloro-N-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-acetamide** **VII-30**

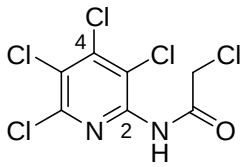


$C_{11}H_{11}Cl_5N_2O$
M= 364.5 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-30** (12 mg, 0.033 mmol) was obtained in **32% yield** as white solid along with **VII-31** in **19% yield** and starting material (12 mg) in **40% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.60 (PE/$Et_2O$ 70:30);<br>UV sensitive, pale yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 3.68 (d, 1H, C***H***$_2$Cl, *J* = 13.9 Hz), 3.62 (d, 1H, C***H***$_2$Cl, *J* = 13.9 Hz), 1.44 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 100 MHz) | 164.5 (***C***=O), 149.2 (***C***$^{ar}$), 147.1 (***C***$^{ar}$), 145.0 (***C***$^{ar}$), 131.55 (***C***$^{ar}$), 131.52 (***C***$^{ar}$), 62.0 (***C***(CH$_3$)$_3$), 44.0 (***C***H$_2$Cl), 28.3 (C(***C***H$_3$)$_3$). |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [307, 309, 311, 313] ([M-C(CH$_3$)$_3$]$^{+\bullet}$), [363, 365, 367, 369] (MH$^+$), [380, 382, 384, 386] (MNH$_4^+$). |

## 2-Chloro-*N*-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-acetamide VII-31

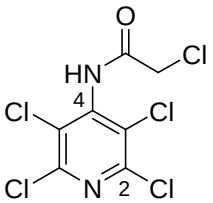



$C_7H_3Cl_5N_2O$
M= 308.4 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (125 µL, 1.56 mmol, 15 eq) was slowly added to a stirred colourless solution of **XXX** (30 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) and of dimethylaniline (26 µL, 176 mg, 1.56 mmol, 2.0 eq) at room temperature under nitrogen and was then heated to reflux for 8 hours until all the starting material was totally consumed. The mixture was then carefully poured into a mixture of distilled water and dichloromethane at 0°C, then the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The mixture was separated and the organic phase washed twice with a saturated sodium carbonate solution and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered, treated with carbon black, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was taken up in dichloromethane and incorporated in silica, then purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 98:2 to 95:5 to 90:10) to give 6 mg (0.019 mmol) of **VII-31** in **19% yield** as white solid along with **VII-30** in **32% yield** and starting material (12 mg) in **40% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.30 (PE/$Et_2O$ 70:30);<br>UV sensitive, pale yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.67 (s, 1H, N***H***), 4.39 (s, 2H, C***H***$_2$Cl). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 100 MHz) | 164.6 (***C***=O), 146.3 (***C***$^{ar}$), 144.4 (***C***$^{ar}$), 144.2 (***C***$^{ar}$), 125.6 (***C***$^{ar}$), 120.1 (***C***$^{ar}$), 43.5 (***C***$H_2$Cl). |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [307, 309, 311, 313] ($MH^+$), [307, 309, 311, 313] ($MH^+$), [324, 326, 328, 330] ($MNH_4^+$). |

## 2-Chloro-*N*-(2,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-yl)-acetamide VII-32

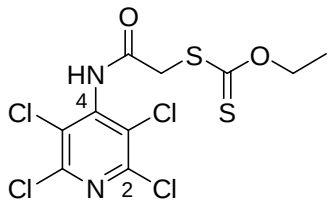



$C_7H_3Cl_5N_2O$
M= 308.4 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (4.6 mL, 57.6 mmol, 2.0 eq) was slowly added to a stirred colourless solution of **VII-29** (8.250 g, 28.7 mmol, 1.0 eq) and of dimethylaminopyridine (70 mg, 0.58 mmol, 0.2 eq) in 60 mL toluene at room temperature under nitrogen and was then heated to reflux for 10 hours until all the starting material was totally consumed. The mixture was then carefully poured into a mixture of distilled water and dichloromethane at 0°C, then the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The mixture was separated and the organic phase washed twice with a saturated sodium carbonate solution and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered, treated with carbon black, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was taken up in dichloromethane and incorporated in silica, then purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 98:2 to 40:60) to give 1.34 g of 2,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-ylamine and 6.33 g of a mixture of **VII-32** and ,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-ylamine. The two samples were mixed and further reacted with chloroacetyl chloride as before, but XXX seemed to degrade. The reaction was stopped, treated as before and the flash chromatography only yielded 97 mg (0.31 mmol) of **VII-32** in **1% yield** as white solid together with 788 mg (3.4 mmol) of 2,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-ylamine in **12% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.09 (PE/$Et_2O$ 70:30);<br>UV slightly sensitive, white with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.30 (s, 1H, N***H***), 4.29 (s, 2H, C***H***$_2$Cl). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 100 MHz) | 163.3 (***C***=O), 146.8 (***C***$^{ar}$), 142.6 (***C***$^{ar}$), 127.5 (***C***$^{ar}$), 42.6 (***C***$H_2$Cl). |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [231, 233, 235, 237], [307, 309, 311, 313] ($MH^+$), [324, 326, 328, 330] ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid ethyl ester [(2,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-ylcarbamoyl)-methyl] ester** **VII-33**

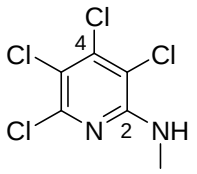



$C_{10}H_8Cl_4N_2O_2S_2$
M= 394.1 g.mol$^{-1}$

To a solution of **VII-32** (76 mg, 0.25 mmol) in 1 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (48 mg, 0.30 mmol, 1.2 eq) in 4 parts over 20 min and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, the resulting mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in ethyl acetate and washed twice with distilled water. The combined aqueous phase was then extracted with ethyl acetate. The combined organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. 97 mg (0.25 mmol) of compound **VII-33** were obtained in **quantitative yield** as beige solid and used without further purification.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.39 (PE/AcOEt 80:20);<br>UV sensitive, pale blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.37 (s, 1H, N***H***), 4.72 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.10 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.47 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3377, 1717, 1605, 1534, 1479, 1409, 1390, 1367, 1328, 1265, 1230, 1118, 1045, 982. |

## Methyl-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-amine VII-35

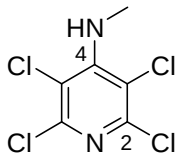



$C_6H_4Cl_4N_2$
M= 245.9 g.mol$^{-1}$

A 10% V/V solution of methylamine in methanol (5.3 mL, 12.0 mmol, 3.0 eq) was added to a stirred solution of pentachloropyridine (1.0 g, 4.0 mmol, 1.0 eq) in 5 mL *N*,*N*-dimethylacetamide at room temperature under nitrogen.. The reaction mixture was heated to reflux for 4 hours until starting material was totally consumed. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the amber oily residue was taken up in ethyl acetate. The mixture was washed once with distilled water, then three times with saturated sodium carbonate solution. The aqueous phase was extracted once with ethyl acetate. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was taken up in dichloromethane and incorporated on silica and was then purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 99:1 to 96:4) to give 187 mg (0.76 mmol) of **VII-35** in **19% yield** as white yellow solid along with **VII-36** in **50% yield** and 279 mg (1.13 mmol) of a mixture of both products in **28% yield**.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.37 (PE/AcOEt 95:5);<br>UV sensitive, white with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.20 (s br, 1H, N***H***), 3.04 (d, 3H, NC$\boldsymbol{H}_3$, *J* = 4.9 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 152.5 ($\boldsymbol{C^{ar}}$), 145.8 ($\boldsymbol{C^{ar}}$), 141.3 ($\boldsymbol{C^{ar}}$), 115.6 ($\boldsymbol{C^{ar}}$), 112.9 ($\boldsymbol{C^{ar}}$), 28.8 ($\boldsymbol{C}H_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3457, 2929, 1578, 1495, 1424, 1383, 1350, 1288, 1238, 1149, 1095, 1072. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [245, 247, 249, 251] ($MH^+$), [248, 250] ($MH^+$). |

**Methyl-(2,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-yl)-amine** **VII-36**

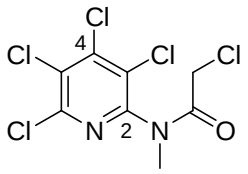



$C_6H_4Cl_4N_2$
M= 245.9 g.mol$^{-1}$

The compound **VII-36** (491 mg, 2.0 mmol) was obtained n **50% yield** as white solid along with **VII-35** in **19% yield** and 279 mg (1.13 mmol) of a mixture of both products in **28% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.23 (PE/AcOEt 95:5);<br>UV sensitive, white with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.19 (s, 0.7H, N***H***), 4.97 (s, 0.15H, N***H***), 4.68 (s, 0.15H, N***H***), 3.36 (d, 2.3H, C***H***$_3$, *J* = 5.5 Hz), 3.22 (d, 0.35H, C***H***$_3$, *J* = 5.3 Hz), 2.99 (d, 0.35H, C***H***$_3$, *J* = 4.9 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 150.8 (***C***$^{ar}$), 146.5 (***C***$^{ar}$), 114.2 (***C***$^{ar}$), 57.9 (***C***$(CH_3)_3$), 33.9 (***C***$H_3$), 28.7 (***C***$H_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3417, 2948, 1546, 1497, 1438, 1396, 1350, 1335, 1265, 1244, 1151, 1067, 907, 984, 878. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [245, 247, 249, 251] ($MH^+$), [248, 250] ($MH^+$). |

**2-Chloro-*N*-methyl-*N*-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-acetamide** **VII-37**

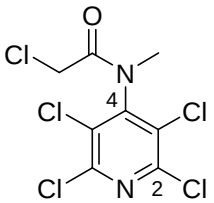


$C_8H_5Cl_5N_2O$
M= 322.4 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (109 µL, 1.37 mmol, 2.0 eq) was slowly added to a stirred colourless solution of **VII-35** (168 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq) at room temperature under nitrogen and was then heated to reflux for 4 hours. The reaction being incomplete, more chloroacetyl chloride (109 µL, 1.37 mmol, 2.0 eq) was added and the reaction was further refluxed for 20 hours until all the starting material was totally consumed. The mixture was then carefully poured into a mixture of distilled water and dichloromethane at 0°C, then the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The mixture was separated and the organic phase washed twice with a saturated sodium carbonate solution and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered, treated with carbon black, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (amber oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 95:5) to give 207 mg (0.64 mmol) of **VII-37** in **94% yield** as yellow crystalline solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.22 (PE/AcOEt 95:5);<br>UV sensitive, light yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.06 (s, 2H, C***H***$_2$), 3.30 (s br, 3H, NC***H***$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 166.3 (***C***=O), 149.6 (***C***$^{ar}$), 146.8 (***C***$^{ar}$), 145.4 (***C***$^{ar}$), 137.1 (***C***$^{ar}$), 128.2 (***C***$^{ar}$), 41.7 (***C***H$_2$), 35.6 (***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2927, 2854, 1693, 1516, 1426, 1391, 1354, 1322, 1287, 1255, 1217, 1164, 1091. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [320, 322, 324, 326, 328] ($MH^+$), [337, 339, 341, 343, 345] ($MNH_4^+$). |

**2-Chloro-*N*-methyl-*N*-(2,3,5,6-tetrachloro-pyridin-4-yl)-acetamide** **VII-38**

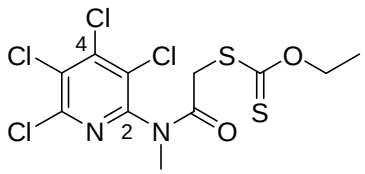



$C_8H_5Cl_5N_2O$
M= 322.4 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (308 µL, 3.87 mmol, 2.0 eq) was slowly added to a stirred colourless solution of **VII-36** (476 mg, 1.94 mmol, 1.0 eq) at room temperature under nitrogen and was then heated to reflux for 4 hours. The reaction being incomplete, more chloroacetyl chloride (308 µL, 3.87 mmol, 2.0 eq) was added and the reaction was further refluxed for 20 hours until all the starting material was totally consumed. The mixture was then carefully poured into a mixture of distilled water and dichloromethane at 0°C, then the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The mixture was separated and the organic phase washed twice with a saturated sodium carbonate solution and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered, treated with carbon black, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (amber oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 95:5) to give 490 mg (1.52 mmol) of **VII-38** in **78% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.20 (PE/AcOEt 95:5);<br>UV sensitive, white with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.25 (s, 0.60H, C***H***$_2$), 3.79 (s, 1.40H, C***H***$_2$), 3.38 (s, 0.80H, NC***H***$_3$), 3.21 (s, 2.20H, NC***H***$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 165.5 (***C***=O), 164.9 (***C***=O), 149.1 (***C***$^{ar}$), 148.6 (***C***$^{ar}$), 147.6 (***C***$^{ar}$), 147.1 (***C***$^{ar}$), 130.3 (***C***$^{ar}$), 129.8 (***C***$^{ar}$), 41.2 (***C***$H_2$), 40.5 (***C***$H_2$), 36.0 (***C***$H_3$), 34.5 (***C***$H_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2939, 1696, 1525, 1404, 1328, 1252, 1211, 1173, 1103, 1063, 964. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [285, 287, 289, 291], [321, 323, 325, 327] ($MH^+$), [338, 340, 342, 344, 346] ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid ethyl ester {[methyl-(3,4,5,6-tetrachloro-pyridin-2-yl)-carbamoyl]-methyl} ester** **VII-39**




$C_{11}H_{10}Cl_4N_2O_2S_2$
M= 408.2 g.mol$^{-1}$

To a solution of **VII-37** (184 mg, 0.57 mmol) in 1.2 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (109 mg, 0.68 mmol, 1.2 eq) in 4 parts over 20 min and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, the resulting mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in ethyl acetate and washed twice with distilled water. The combined aqueous phase was then extracted with ethyl acetate. The combined organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (amber oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 95:5 to 90:10 to 85:15) to give 155 mg (0.38 mmol) of **VII-39** in **66% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.35 (PE/$Et_2O$ 80:20);<br>UV sensitive, pale blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.58 (q, 2H, OC$\boldsymbol{H}_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.90 (s br, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$), 3.27 (s br, 3H, NC$\boldsymbol{H}_3$), 1.38 (t, 3H, OCH$_2$C$\boldsymbol{H}_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 212.7 (***C***=S), 166.7 (***C***=O), 150.0 (***C$^{ar}$***), 146.9 (***C$^{ar}$***), 145.37 (***C$^{ar}$***), 145.34 (***C$^{ar}$***), 130.6 (***C$^{ar}$***), 128.5 (***C$^{ar}$***), 70.8 (O***C***H$_2$CH$_3$), 39.4 (***C***H$_2$), 35.4 (***C***H$_3$), 13.8 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2986, 2940, 1682, 1515, 1470, 1428, 1392, 1354, 1323, 1286, 1245, 1172, 1150, 1114, 1094, 1049, 1004. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [407, 409, 411, 413] ($MH^+$), [410, 412] ($MH^+$), [424, 426, 428] ($MNH_4^+$). |

# Chapter VIII Synthesis starting from pentafluoropyridine

## Dimethyl-(2,3,5,6-tetrafluoro-pyridin-4-yl)-amine VIII-01

$C_7H_6F_4N_2$
M= 194,1 g.mol$^{-1}$

Reference: Banks, R.E.; Burgess, J.E.; Cheng, W.M.; Haszeldine, R.N. *J. Chem. Soc.* **1965**, 575-577.

A 25% w/w aqueous dimethylamine solution (800 µL, 6.3 mmol, 2.1 eq) was slowly added to a stirred solution of pentafluoropyridine (330 µL, 3.0 mmol, 1.0 eq) in 4 mL ethanol at 0°C under nitrogen. A white crystalline solid instantaneously appeared. The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes, then concentrated in vacuo and the residue taken up in dichloromethane. The mixture was treated with a saturated sodium carbonate solution and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated in vacuo to give 581 mg (2.99 mmol) of **VIII-01**in a **quantitative yield** as colourless oil that became a colourless crystalline solid upon cold storage.

***R***$_f$ 0.58 (PE/$Et_2O$ 98:2);
UV sensitive, white with vanillin.

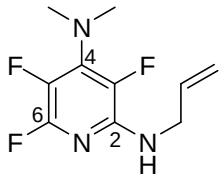
**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 3.14 (t, 6H, N(C***H***$_3$)$_2$, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2.9 Hz).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 145.1 (dddd, ***C***$^2$, *J* = 22.3, 18.0, 15.9, 2.3 Hz), 140.8 (ddd, ***C***$^4$, *J* = 10.7, 7.7, 5.1 Hz), 134.1 (dddd, ***C***$^3$, *J* = 25.5, 13.7, 5.8, 2.3 Hz), 42.7 (t, N(***C***H$_3$)$_2$, *J* = 5.7 Hz).

**IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) 2942, 2901, 2821, 1636, 1541, 1472, 1439, 1226, 1067, 960.

**MS** (CI, NH3) m/z 195 ($MH^+$), 212 ($MNH_4^+$).

## $N^2$-Allyl-3,5,6-trifluoro-$N^4$,$N^4$-dimethyl-pyridine-2,4-diamine VIII-02



$C_{10}H_{12}F_3N_3$
M= 231,2 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired by Chambers, D.C.; Hassan M.A.; Hoskin, P.R.; Kenwright A.; Richmond, P.; Sandford G. *Journal of Fluorine Chemistry* **2001**, 111, 135-146.

A mixture of allylamine (4.0 mL, 53.4 mmol, 2.0 eq) and **VIII-01** (5.22 g, 26.7 mmol, 1.0 eq) in 18 mL THF under nitrogen was heated to reflux for 8 hours. The reaction being slow, more allylamine (6.0 mL, 160.2 mmol, 6.0 eq) was added and the solution was refluxed for 4 hours until starting material was totally consumed. The mixture was concentrated in vacuo and the residue taken up in 200 mL dichloromethane then washed twice with a sodium carbonate solution. The aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. The resulting crude (6.1 g, orange oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 99:1 to 97:3) to give 6.10 g (26.4 mmol) of **VIII-02** in **99% yield** as yellow oil.

***R***$_f$ 0.25 (PE/$Et_2O$ 98:2);
UV sensitive, deep read with vanillin

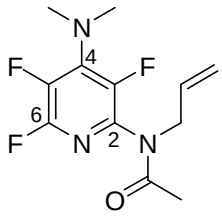
**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 5.93 (tdd, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 17.1, 10.3, 5.5 Hz), 5.21 (qd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.1, 1.6 Hz), 5.11 (qd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 10.3, 1.4 Hz), 4.36 (s, 1H, N***H***), 3.97 (tt, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 5.8, 1.4 Hz), 3.02 (t, 6H, N(C***H***$_3$)$_2$, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2.6 Hz).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 147.3 (ddd, ***C***$^6$, *J* = 226.8, 14.4, 2.2 Hz), 141.5 (ddd, ***C***$^4$, *J* = 16.2, 14.0, 1.7 Hz), 137.8 (dt, ***C***$^2$, *J* = 8.6, 5.5 Hz), 135.3 (***C***H=$CH_2$), 135.3 (dd, ***C***$^3$, *J* = 241.1, 4.6 Hz), 129.8 (ddd, ***C***$^5$, *J* = 243.8, 31.7, 2.5 Hz), 116.0 (CH=***C***$H_2$), 43.5 (N***C***$H_2$), 42.7 (t, N(***C***$H_3$)$_2$, *J* = 5.2 Hz).

**IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) 3455, 2935, 2894, 2814, 1640, 1502, 1430, 1335, 1229, 1150, 1083, 932.

**MS** (CI, NH3) m/z 232 ($MH^+$).

## *N*-Allyl-*N*-(4-dimethylamino-3,5,6-trifluoro-pyridin-2-yl)-acetamide VIII-03



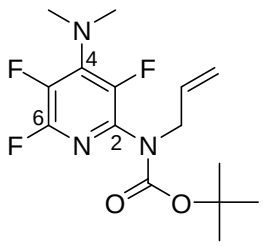
$C_{12}H_{14}F_3N_3O$
M= 273,3 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired by Seikel, M.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 10, 3344-3347.

A mixture previously prepared of acetic anhydride (1.6 mL, 16.7 mmol, 2.5 eq) and concentrated sulphuric acid (0,2% v/v of acetic acid, 8 µL) was added to **VIII-02** (1.54 g, 6.67 mmol, 1.0 eq) at room temperature under argon. The mixture was stirred and instantaneously became dark green. After 20 hours the mixture was slowly poured into a mixture of 40 mL of saturated sodium carbonate solution and 50 mL of diethyl ether and the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo. The resulting crude (1.69 g, orange oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 90:10 to 60:40) to give 1.58 g (5.77 mmol) of **VIII-03** in **86% yield** as yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.20 (PE/$Et_2O$ 60:40);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.8 (qd, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 11.6, 6.1 Hz,), 5.1 (m br, 2H, CH=C***H***$_2$,), 4.3 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 6.0 Hz,), 3.1 (t, 6H, N(C***H***$_3$)$_2$, *J* = 2.9 Hz), 1.9 (s, 3H, COC***H***$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 169.8 (***C***=O), 147.6 (dd, ***C***$^6$, *J* = 235.2, 14.7 Hz), 145.4 (dd, ***C***$^4$, *J* = 3.8, 2.3 Hz), 142.9 (m, ***C***$^3$), 139.4 (m, ***C***$^3$ & ***C***$^2$), 135.8 (ddd, ***C***$^5$, *J* = 256.5, 31.7, 3.6 Hz), 132.7 (***C***H=$CH_2$), 117.9 (m, CH=***C***$H_2$), 49.6 (m, N***C***$H_2$), 42.7 (t, N(***C***$H_3$)$_2$, *J* = 5.5 Hz), 21.9 (***C***$H_3$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2938, 2819, 1686, 1612, 1566, 1524, 1464, 1434, 1373, 1342, 1257, 1223, 1065, 1013, 984, 928. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 274 ($MH^+$), 291 ($MNH_4^+$). |

**Allyl-(4-dimethylamino-3,5,6-trifluoro-pyridin-2-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester** **VIII-04**

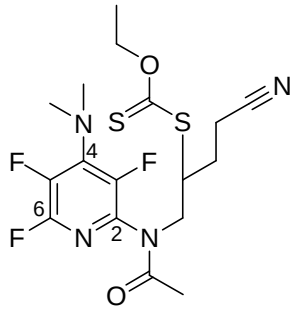


$C_{15}H_{20}F_3N_3O_2$
M= 331,3 g.mol$^{-1}$

To a solution of **VIII-02** (1.50 g, 6.49 mmol, 1.0 eq) in 30 mL dichloromethane under nitrogen were added at room temperature DMAP (792 mg, 6.49 mmol, 1.0 eq) and di-*tert*-butyl dicarbonate (8.50 g, 38.9 mmol, 6.0 eq). The mixture was stirred at room temperature for 12 hours and then refluxed for 12 hours. The reaction being incomplete, more di-*tert*-butyl dicarbonate (2.83 g, 13.0 mmol, 2.0 eq) was added and the solution was refluxed until starting material was totally consumed. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue taken up in 150 mL dichloromethane, then washed with distilled water. The aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo. The resulting crude (5.2 g, orange oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 99.5:0.5 to 90:10) and the resulting compound was dried under nitrogen flux for 6 hours to give 1.90 g (5.72 mmol) of **VIII-04** in **88% yield** as yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R*$_f$** | 0.28 (PE/$Et_2O$ 90:10);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.8 (qd, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 10.8, 5.8 Hz), 5.15 (ddd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.2, 3.0, 1.5 Hz), 5.05 (ddd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 10.4, 2.7, 1.4 Hz), 4.3 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 5.5 Hz), 3.1 (t, 6H, N(C***H***$_3$)$_2$, *J* = 2.8 Hz), 1.4 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 153.0 (***C***=O), 147.0 (ddd, ***C***$^6$, *J* = 232.6, 14.7, 1.2 Hz), 143.9 (ddd, ***C***$^3$, *J* = 252.4, 4.3, 1.3 Hz), 139.1 (ddd, ***C***$^4$, *J* = 11.7, 7.0, 5.8 Hz), 135.3 (ddd, ***C***$^5$, *J* = 254.6, 31.8, 3.4 Hz), 134.4 (dt, ***C***$^2$, *J* = 3.6, 16.0), 133.5 (***C***H=$CH_2$), 116.9 (CH=***C***$H_2$), 81.2 (***C***($CH_3$)$_3$), 81.0 (***C***($CH_3$)$_3$), 50.1 (N***C***$H_2$), 42.6 (t, N(***C***$H_3$)$_2$, *J* = 5.4 Hz), 28.2 (C(***C***$H_3$)$_3$), 27.9 (C(***C***$H_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2978, 1747, 1617, 1568, 1529, 1467, 1436, 1366, 1278, 1250, 1228, 1149, 1073, 1015, 924. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 232, 276, 332 ($MH^+$), 351 ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(4-dimethylamino-3,5,6-trifluoro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-3-cyano-propyl) ester ethyl ester** **VIII-05**

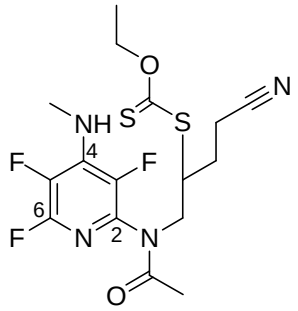


$C_{17}H_{21}F_3N_4O_2S_2$
M= 434,5 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-03** (1.20 g, 4.39 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid cyanomethyl ester ethyl ester (708 mg, 4.39 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 4.4 mL ethyl acetate 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. After 0.15 eq of DLP was added, the reaction seemed to be "slow", thus more dithiocarbonic acid cyanomethyl ester ethyl ester (1.06 g, 6.60 mmol, 1.5 eq) was added followed by faster additional portions of DLP (5 mol% every 45 min). When all starting material was consumed after 0.6 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated in vacuo. The resulting crude (4.5 g, amber oil) was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 90:10 to 20:80) and the resulting compound was dried under nitrogen flux for 6 hours to yield 1.49g (3.43 mmol) of **VIII-05** in **78% yield** as yellow oil along with **VIII-06** in **12% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.53 (PE/$Et_2O$ 60:40);<br>UV sensitive, deep blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.6 (dq, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1, 1.8 Hz), 4.3 (dd, 1H, C***H***, *J* = 12.7, 8.3 Hz), 3.8-3.7 (m, 2H, NC***H***$_2$), 3.1 (t, 6H, N(C***H***$_3$)$_2$, *J* = 2.8 Hz), 2.7-2.5 (m, 1H, C***H***$_2$CN), 2.5-2.4 (m, 1H, C***H***$_2$CN), 2.4-2.2 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$CN), 2.0-1.8 (m, 4H, C***H***$_2$CH$_2$CN & COC***H***$_3$), 1.4 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 212.0 (***C***=S), 170.6 (***C***=O), 149.1 (m, ***C***$_{ar}$), 146.8 (m, ***C***$_{ar}$), 145.6 (m, ***C***$_{ar}$), 143.1 (m, ***C***$_{ar}$), 139.6 (m, ***C***$_{ar}$), 134.0 (m, ***C***$_{ar}$), 118.8 (***C***N), 70.6 (O***C***H$_2$), 48.6 (N***C***H$_2$), 48.4 (***C***H), 42.8 (t, N(***C***H$_3$)$_2$, *J* = 5.5 Hz), 26.8 (***C***H$_2$CN), 21.8 (***C***H$_3$C=O), 15.1 (***C***H$_2$CH$_2$CN), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2940, 1686, 1612, 1528, 1466, 1435, 1377, 1303, 1274, 1224, 1149, 1052. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 436 (MH$^+$), 452 (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(3,5,6-trifluoro-4-methylamino-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-3-cyano-propyl) ester ethyl ester** **VIII-06**

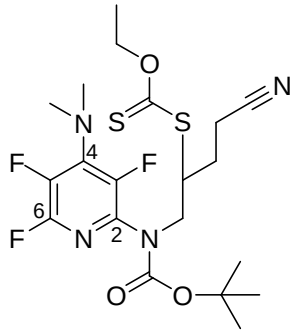


$C_{16}H_{19}F_3N_4O_2S_2$
M= 420,5 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-06** (233 mg, 0.54 mmol) was obtained in **12% yield** as dark yellow oil along with **VIII-05** in **78% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.32 (PE/$Et_2O$ 60:40);<br>UV sensitive, pale blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.53-4.67 (m br, 3H, N***H***$CH_3$ & OC***H***$_2$$CH_3$), 4.23-4.33 (m br, 1H, C***H***), 3.71-3.83 (m, 2H, NC***H***$_2$), 3.25 (ddd, 2.3H, NHC***H***$_3$, *J* = 5.3, 3.3, 2.1 Hz), 3.13-3.16 (m, 0.7H, NHC***H***$_3$), 2.61 (ddd, 1H, C***H***$_2$CN, *J* = 16.9, 8.1, 5.3 Hz), 2.45-2.54 (m, 1H, C***H***$_2$CN), 2.23-2.35 (m, 1H, C***H***$_2$$CH_2$CN), 1.86-2.01 (m, 4H, C***H***$_2$$CH_2$CN & COC***H***$_3$), 1.38 (t, 3H, $OCH_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 211.9 (***C***=S), 170.5 (***C***=O), 118.8 (***C***N), 70.6 (O***C***$H_2$), 48.61 (N***C***$H_2$), 48.25 (***C***H), 31.8 (dd, NH***C***$H_3$, *J* = 5.8, 3.1 Hz), 26.7 (***C***$H_2$CN), 21.8 (***C***$H_3$C=O), 15.1 (***C***$H_2$$CH_2$CN), 13.7 ($OCH_2$***C***$H_3$). |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 422 ($MH^+$), 439 ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[tert-butoxycarbonyl-(4-dimethylamino-3,5,6-trifluoro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-3-cyano-propyl) ester ethyl ester** **VIII-07**

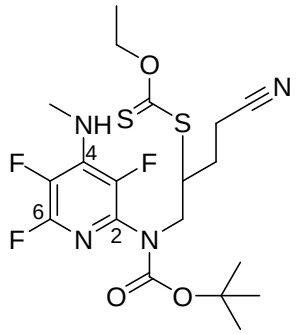


$C_{20}H_{27}F_3N_4O_3S_2$
M= 492,6 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-04** (1.40 g, 4.22 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid cyanomethyl ester ethyl ester (681 mg, 4.22 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 4.2 mL ethyl acetate 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. After 0.15 eq of DLP was added, the reaction seemed to be "slow", thus more dithiocarbonic acid cyanomethyl ester ethyl ester (681 mg, 4.22 mmol, 1.0 eq) was added followed by faster additional portions of DLP (5 mol% every 45 min). When all starting material was consumed after 0.7 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated in vacuo. The resulting crude (4.8 g, amber oil) was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 98:2 to 70:30) and the resulting compound was dried under nitrogen flux for 6 hours to give 1.43 g (2.91 mmol) of **VIII-07** in **69% yield** as yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.40 (PE/AcOEt 80:20);<br>UV sensitive, deep red brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.6 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.1-4.0 (m, 1H, NC***H***$_2$), 4.0-3.8 (m, 2H, NC***H***$_2$ & C***H***), 3.1 (t, 6H, NC***H***$_3$, *J* = 2.8 Hz), 2.6 (ddd, 1H, C***H***$_2$CN, *J* = 16.8, 8.6, 5.3 Hz), 2.6-2.4 (m, 1H, C***H***$_2$CN), 2.3 (dtd, 1H, C***H***$_2$CH$_2$CN, *J* = 14.4, 8.3, 4.1 Hz), 1.9 (dtd, 1H, C***H***$_2$CH$_2$CN, *J* = 14.4, 8.7, 5.3 Hz), 1.4 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.35 (t, 1H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 211.7(***C***=S), 153.2 (***C***=O), 119.0 (***C***N), 82.1 (***C***(CH$_3$)$_3$), 70.5 (O***C***H$_2$), 49.5 (N***C***H$_2$), 48.9 (***C***H), 42.7 (t, N(***C***H$_3$)$_2$, J = 5.4 Hz), 28.1 (C(***C***H$_3$)$_3$), 27.2 (***C***H$_2$CN), 15.0 (***C***H$_2$CH$_2$CN), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2979, 2935, 1716, 1617, 1526, 1467, 1437, 1373, 1224, 1158, 1053. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 392, 438, 493 (MH$^+$), 510 (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[tert-butoxycarbonyl-(3,5,6-trifluoro-4-methylamino-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-3-cyano-propyl) ester ethyl ester** **VIII-08**



$C_{19}H_{25}F_3N_4O_3S_2$
M= 478,6 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-08** (130 mg, 0.27 mmol) was obtained in **6% yield** as dark yellow oil along with **VIII-07** in **69% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.15 (PE/AcOEt 80:20);<br>UV sensitive, deep red brown with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.60 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.48 (s br, 0.8H, N***H***CH$_3$), 4.35 (s br, 0.8H, N***H***CH$_3$), 3.85-4.05 (m, 3H, NC***H***$_2$ & C***H***), 3.16-3.24 (m, 2.3H, NHC***H***$_3$), 3.10 (t, 1.4H, NHC***H***$_3$, *J* = 2.8 Hz), 2.45-2.66 (m, 2H, C***H***$_2$CN), 2.6-2.4 (m, 1H, C***H***$_2$CN), 2.19-2.33 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$CN), 1.84-1.98 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$CN), 1.43 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.39 (t, 1H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 211.7(***C***=S), 153.2 (***C***=O), 118.9 (***C***N), 82.1 (***C***(CH$_3$)$_3$), 70.5 (O***C***H$_2$), 49.5 (N***C***H$_2$), 48.8 (***C***H), 31.9 (dd, NH***C***H$_3$, *J* = 5.5, 3.3 Hz), 28.1 (C(***C***H$_3$)$_3$), 27.2 (***C***H$_2$CN), 15.0 (***C***H$_2$CH$_2$CN), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 373, 424, 479 (MH$^+$). |

**Methyl-(2,3,5,6-tetrafluoro-pyridin-4-yl)-amine** **VIII-09**

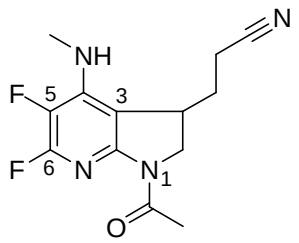
$C_6H_4F_4N_2$
M= 180,1 g.mol$^{-1}$

Reference: Banks, R.E.; Burgess, J.E.; Cheng, W.M.; Haszeldine, R.N. *J. Chem. Soc.* **1965**, 575-577.

A 40% w/w aqueous methylamine solution (2.88 mL, 1.15 g, 37.2 mmol, 2.1 eq) was slowly added to a stirred solution of pentafluoropyridine (1.95 mL, 3.0 g, 17.7 mmol, 1.0 eq) in 15 mL ethanol at 0°C under nitrogen. A white precipitate instantaneously appeared. The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes, then concentrated *in vacuo* and the residue taken up in distilled water, then extracted three times with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated in vacuo to give 3.18 g (17.65 mmol) of **VIII-09** in a **quantitative yield** as white crystals.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.19 (PE/$Et_2O$ 98:2);<br>UV sensitive, not sensitive to vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.57 (s br, 1H, N***H***), 3.23 (dt, 3H, NHC$\boldsymbol{H}_3$, *J* = 5.4, 2.6 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 145.4 & 142.9 (m, $\boldsymbol{C}^{ar}$F), 138.5 (m, $\boldsymbol{C}^{ar}$F), 132.4 & 129.8 (m, $\boldsymbol{C}^{ar}$F), 31.8 (t, NH$\boldsymbol{C}H_3$, *J* = 4.4 Hz). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3447, 1643, 1548, 1484, 1430, 1314, 1271, 1158, 1127, 991, 941. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 181 ($MH^+$), 198 ($MNH_4^+$). |

**3-(1-Acetyl-5,6-difluoro-4-methylamino-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-propionitrile** **VIII-10**

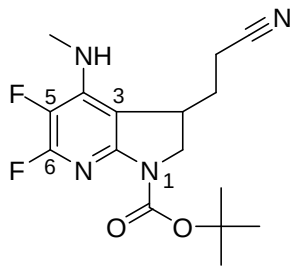



$C_{12}H_{14}F_2N_4O$
M= 280,3 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-05** (1.01 g, 2.32 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 18 mL ethyl acetate and the solution was refluxed for 15 min under argon. Collidine (307 µL, 2.32 mmol, 1.0 eq) was added to the mixture. 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 after 1.2 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated in vacuo. 8 mL of cold acetonitrile were added to the amber residue obtained and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated in vacuo and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The residue obtained was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 90:10 to 50:50) to give 274 mg (0.98 mmol) of **VIII-10** in **42% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.26 (PE/AcOEt 20:80)<br>UV sensitive, bright deep yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.43 (s br, 1H, N***H***), 4.02 (dd, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 12.3, 2.6 Hz), 3.97 (dd, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 12.3, 8.0 Hz), 3.40-3.46 (m, 1H, C***H***), 3.17 (dd, 3H, NC***H***$_3$, *J* = 5.6, 2.3 Hz), 2.58 (s, 3H, COC***H***$_3$), 2.40-2.45 (m, 2H, C***H***$_2$CN), 2.0 (dtd, 1H, C***H***$_2$CH$_2$CN, *J* = 14.4, 8.0, 3.0 Hz), 1.72 (ddt, 1H, C***H***$_2$CH$_2$CN, *J* = 14.4, 10.0, 6.0 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 170.0 (***C***=O), 151.1 (m, ***C***$^5_{ar}$), 147.6 (m, ***C***$^2_{ar}$), 144.1 (m, ***C***$^4_{ar}$), 131.2 (m, ***C***$^6_{ar}$), 118.8 (***C***N), 107.5 (m, ***C***$^3_{ar}$), 50.7 (N***C***H$_2$), 33.8 (***C***H), 32.0 (d, NH***C***H$_3$, *J* = 14 Hz), 29.4 (***C***H$_2$CN), 24.6 (***C***H$_3$C=O), 14.3 (***C***H$_2$CH$_2$CN). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2927, 1676, 1615, 1528, 1423, 1377, 1315, 1234, 1158, 1047, 973, 953, 926. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 238, 281 (MH$^+$). |
| **HRMS** (EI+) | Calculated. for $C_{12}H_{14}F_2N_4O$: 279.1183 Found: 279.1182 |

**3-(2-Cyano-ethyl)-5,6-difluoro-4-methylamino-2,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester** **VIII-11**

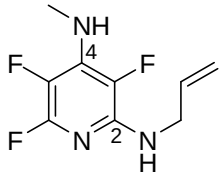



$C_{16}H_{20}F_2N_4O_2$
M= 338,4 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-07** (500 mg, 1.02 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 8 mL ethyl acetate and the solution was refluxed for 15 min under argon. Collidine (134 µL, 1.02 mmol, 1.0 eq) was added to the mixture. 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 after 1.2 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated in vacuo. 6 mL of cold acetonitrile were added to the amber residue obtained and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated in vacuo and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The residue obtained was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 90:10 to 50:50) to give 138 mg (0.41 mmol) of **VIII-11** in **40% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.13 (PE/AcOEt 40:60)<br>UV sensitive, bright deep yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.34 (s br, 1H, N***H***), 3.97 (dd, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 11.6, 9.0 Hz), 3.78 (dd, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 11.6, 1.6 Hz), 3.40-3.44 (m, 1H, C***H***), 3.37 (dd, 3H, NC***H***$_3$, *J* = 5.6, 2.0 Hz), 2.36-2.49 (m, 2H, C***H***$_2$CN), 1.93-2.03 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$CN), 1.72-1.82 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$CN), 1.55 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 150.8 (***C***=O), 152.6-150.4 (m, ***C***$^5_{ar}$), 148.5 (m, ***C***$^2_{ar}$), 143.7 (m, ***C***$^4_{ar}$), 132.3-129.6 (m, ***C***$^6_{ar}$), 118.9 (***C***N), 106.3 (m, ***C***$^3_{ar}$), 51.6 (N***C***H$_2$), 34.5 (***C***H), 32.1 (d, NH***C***H$_3$, *J* = 12.8 Hz), 29.3 (***C***H$_2$CN), 28.3 (C(***C***H$_3$)$_3$), 14.3 (***C***H$_2$CH$_2$CN). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3441, 2929, 2858, 1700, 1621, 1529, 1472, 1423, 1350, 1239, 1163. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 239, 283, 339 (MH$^+$). |

## ***N*$^2$-Allyl-3,5,6-trifluoro-*N*$^4$-methyl-pyridine-2,4-diamine** **VIII-12**



$C_9H_{10}F_3N_3$
M= 217,2 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired by Chambers, D.C.; Hassan M.A.; Hoskin, P.R.; Kenwright A.; Richmond, P.; Sandford G. *Journal of Fluorine Chemistry* **2001**, 111, 135-146.

A mixture of allylamine (13.8 mL, 184.0 mmol, 10.0 eq) and **VIII-09** (3.31 g, 18.4 mmol, 1.0 eq) in 13 mL *N*,*N*-dimethylacetamide under nitrogen was heated to reflux for 72 hours until all starting material was consumed. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in a mixture of 150 mL dichloromethane and 80 mL distilled water and the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The phases were separated and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered, treated with carbon black, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (7.9 g, yellow oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate, 98:2 to 95:5 to 90:10) to give 3.70 g (17.0 mmol) of **VIII-12** in **92% yield** as pale amber oil.

***R***$_f$ 0.16 (PE/AcOEt 98:2);
UV sensitive, bright yellow with vanillin

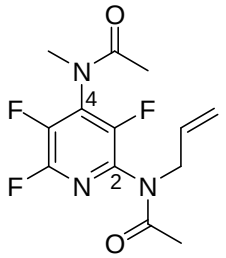
**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 5.88-5.93 (m, 1H, C***H***=$CH_2$), 5.21 (ddd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.2, 2.9, 1.4 Hz), 5.12 (dd br, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 10.2, 1.3 Hz), 4.29 (s, 1H, N***H***), 4.12 (s, 1H, N***H***), 3.98 (t br, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 5.7 Hz), 3.13 (dt, 3H, NHC***H***$_3$, *J* = 5.3, 2.5 Hz).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 135.3 (***C***H=$CH_2$), 115.9 (CH=***C***$H_2$), 43.5 (N***C***$H_2$), 42.7 (t, NH***C***$H_3$, *J* = 4.5 Hz).

**IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) 3450, 2980, 2923, 1651, 1592, 1545, 1510, 1420, 1337, 1256, 1159, 1054, 984, 926.

**MS** (CI, NH3) m/z 218 ($MH^+$).

**_N_-[2-(Acetyl-allyl-amino)-3,5,6-trifluoro-pyridin-4-yl]-_N_-methyl-acetamide** **VIII-13**



$C_{13}H_{14}F_3N_3O_2$
M= 301,3 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired by Seikel, M.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 10, 3344-3347.

A mixture previously prepared of acetic anhydride (877 µL, 9.21 mmol, 4.0 eq) and concentrated sulphuric acid (0,5% v/v of acetic acid, 5 µL) was added to **VIII-12** (500 mg, 2.30 mmol, 1.0 eq) at room temperature under argon. The mixture was stirred and instantaneously became dark green. After 24 hours the mixture was slowly poured into a mixture of 30 mL dichloromethane and 10 mL saturated sodium carbonate solution, and the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (930 mg, orange oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate, 90:10 to 80:20 to 70:30) to give 578 mg (1.92 mmol) of **VIII-13** in **83% yield** as yellow oil.

***R***$_f$ 0.42 (PE/AcOEt 50:50);
UV sensitive, bright deep yellow with vanillin

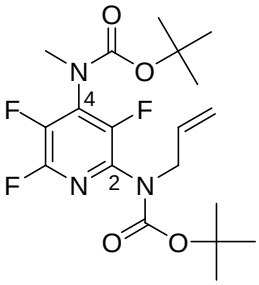
**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 5.80 (qd, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 10.8, 5.6 Hz,), 5.05-5.21 (m br, 2H, CH=C***H***$_2$), 4.17-4.50 (m br, 2H, NC***H***$_2$), 3.16-3.44 (m br, 3H, NHC***H***$_3$), 1.86-2.38 (m br, 6H, COC***H***$_3$).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 169.6 (br, ***C***=O), 146.2 & 148.8 (m br, ***C***$^{ar}$), 144.9 & 147.3 (m br, ***C***$^{ar}$), 138.9 & 141.5 (m br, ***C***$^{ar}$), 132.9 & 135.3 (m br, ***C***$^{ar}$), 132.4 (***C***H=$CH_2$), 118.1 (CH=***C***$H_2$), 50.2 (br, N***C***$H_2$), 37.8 (br, NH***C***$H_3$), 35.5 (br, NH***C***$H_3$), 21.9 (***C***$H_3$C=O), 21.2 (***C***$H_3$C=O).

**IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) 2940, 1696, 1617, 1464, 1420, 1373, 1322, 1244, 1210, 1127, 1032, 1008, 980, 933.

**MS** (CI, NH3) m/z 259, 302 ($MH^+$), 319 ($MNH_4^+$).

**Allyl-[4-(*tert*-butoxycarbonyl-methyl-amino)-3,5,6-trifluoro-pyridin-2-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester** **VIII-14**

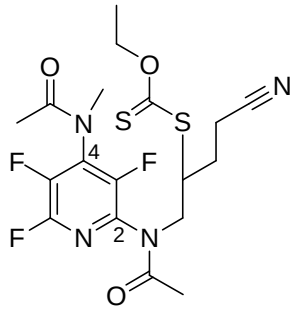


$C_{19}H_{26}F_3N_3O_4$
M= 417,4 g.mol$^{-1}$

To a solution of **VIII-12** (500 mg, 2.30 mmol, 1.0 eq) in 12 mL dichloromethane under nitrogen were added at room temperature DMAP (281 mg, 2.30 mmol, 1.0 eq) and di-*tert*-butyl dicarbonate (2.01 g, 9.21 mmol, 4.0 eq). The mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then refluxed for 12 hours until starting material was totally consumed. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in 30 mL dichloromethane, then washed with distilled water. The aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo. The resulting crude (1.49 g, amber oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 99:1 to 98:2) and the resulting compound was dried under nitrogen flux for 6 hours to give 924 mg (2.21 mmol) of **VIII-14** in **96% yield** as yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.25 (PE/AcOEt 95:5);<br>UV very sensitive, dark blue with vanillin, blue with anisaldehyde |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.83 (ddt, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 16.1, 10.4, 5.8 Hz), 5.15 (dq, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.2, 1.4 Hz), 5.07 (dq, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 11.4, 1.2 Hz), 4.30 (m, 2H, NC***H***$_2$), 3.20 (s, 3H, NC***H***$_3$), 1.43 (s, 18H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 152.66 (***C***=O), 152.64 (***C***=O), 147.05 (dd, ***C***$^{ar}$, *J* = 260.6, 5.3Hz), 145.5 (ddd, ***C***$^{ar}$, *J* = 238.2, 14.5, 2.8 Hz), 139.2 (dd, ***C***$^{ar}$, *J* = 264.8, 30.7 Hz), 134.9 (td, ***C***$^{ar}$, *J* = 14.4, 5.0 Hz), 132.2 (m, ***C***$^{ar}$), 132.0 (***C***H=$CH_2$), 117.3 (CH=***C***$H_2$), 82.4 (***C***($CH_3$)$_3$), 81.9 (***C***($CH_3$)$_3$), 50.1 (N***C***$H_2$), 35.8 (br, N***C***$H_3$), 28.04 (C(***C***$H_3$)$_3$), 27.95 (C(***C***$H_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2979, 1724, 1623, 1496, 1468, 1365, 1340, 1251, 1152, 1063, 1018, 925. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 301, 318, 356, 373, 419 ($MH^+$), 436 ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid [1-({acetyl-[4-(acetyl-methyl-amino)-3,5,6-trifluoro-pyridin-2-yl]-amino}-methyl)-3-cyano-propyl] ester ethyl ester** **VIII-15**

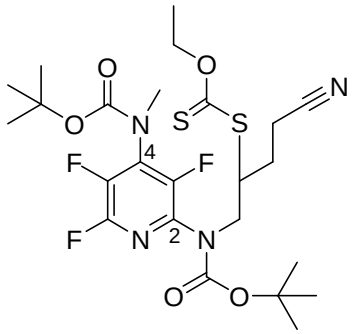


$C_{18}H_{21}F_3N_4O_3S_2$
M= 462,5 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-13** (570 mg, 1.89 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid cyanomethyl ester ethyl ester **Xa2** (458 mg, 2.84 mmol, 1.5 eq) were dissolved in 2.2 mL ethyl acetate 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 60 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed after 0.15 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (1.4 g, viscous amber oil) was incorporated in 2g silica and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 90:10 to 80:20 to 50:50) and the resulting compound was dried under nitrogen flux and heating at 30°C for 6 hours to yield 862 mg (1.86 mmol) of **VIII-15** in **98% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.35 (PE/AcOEt 50:50);<br>UV sensitive, deep blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.58 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.34 (s br, 1H, NC***H***$_2$), 3.92 (s br, 1H, NC***H***$_2$), 3.81 (s br, 1H, C***H***), 3.20-3.45 (m br, 3H, NC***H***$_3$), 2.45-2.66 (m, 2H, C***H***$_2$C≡N), 2.19-2.40 (m, 2.5H, C***H***$_3$C=O & C***H***$_2$CH$_2$C≡N), 1.86-2.05 (m, 5.5H, C***H***$_3$C=O & C***H***$_2$CH$_2$C≡N), 1.39 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 212.8 (***C***=S), 169.9 (***C***=O), 118.8 (***C***≡N), 70.9 (O***C***H$_2$), 53.5 (N***C***H$_2$), 48.8 (br, ***C***H), 35.6 (br, N***C***H$_3$), 26.8 (***C***H$_2$C≡N), 21.9 (br, ***C***H$_3$C=O), 21.4 (***C***H$_3$C=O), 15.1 (***C***H$_2$CH$_2$C≡N), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2985, 2940, 1695, 1617, 1464, 1374, 1326, 1297, 1230, 1111, 1052, 1011. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 463 (MH$^+$), 480 (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid [1-({*tert*-butoxycarbonyl-[4-(*tert*-butoxycarbonyl-methyl-amino)-3,5,6-trifluoro-pyridin-2-yl]-amino}-methyl)-3-cyano-propyl] ester ethyl ester** **VIII-16**

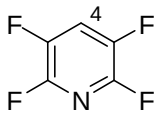


$C_{24}H_{33}F_3N_4O_5S_2$
M= 578,7 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-14** (900 mg, 2.15 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid cyanomethyl ester ethyl ester **Xa2** (521 mg, 3.23 mmol, 1.5 eq) were dissolved in 2.6 mL ethyl acetate 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 60 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed after 0.70 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 5 mL of cold acetonitrile were added to the obtained amber residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 98:2 to 95:5 to 90:10 to 85:15) and the resulting compound was dried under nitrogen flux for 12 hours to give 1.03 g (1.79 mmol) of **VIII-16** in **83% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.29 (PE/AcOEt 90:10)<br>UV sensitive, green blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.58 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.90-4.12 (m, 3H, NC***H***$_2$ & C***H***), 3.19 (s, 3H, NC***H***$_3$), 2.44-2.67 (m, 2H, C***H***$_2$C≡N), 2.18-2.29 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C≡N), 1.87-2.00 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C≡N), 1.42 (s, 18H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.37 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 211.6 (***C***=S), 152.8 (***C***=O), 152.5 (***C***=O), 118.8 (***C***≡N), 82.7 (***C***(CH$_3$)$_3$), 82.5 (***C***(CH$_3$)$_3$), 70.6 (O***C***H$_2$CH$_3$), 49.56 (N***C***H$_2$), 49.35 (***C***H), 36.0 (br, N***C***H$_3$), 28.0 (C(***C***H$_3$)$_3$), 27.4 (***C***H$_2$C≡N), 15.0 (***C***H$_2$CH$_2$C≡N), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2979, 2930, 1723, 1624, 1468, 1370, 1340, 1228, 1155, 1111, 1052, 898. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 425, 468, 485, 523, 540, 580 (MH$^+$), 596 (MNH$_4^+$). |

## 2,3,5,6-Tetrafluoro-pyridine VIII-17



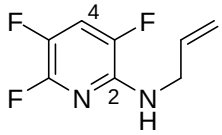

$C_5HF_4N$
M= 151.1 g.mol$^{-1}$

Reference: Laev, S.S.; Shteingarts, V.D. *J. Fluor. Chem.* **1999**, 96, 175-185

Pentafluoropyridine (5.48 mL, 8.44 g, 50.0 mmol) and freshly activated zinc powder (11.7 g, 180 mmol, 3.6 eq) in 60 mL 20% w/w aqueous ammonia were stirred at room temperature for 6 hours. The mixture was diluted with 100 mL distilled water and gradually heated to 100°C to collect the compound XXX in a Dean Stark trap. The final product was separated from water and dried on previously dried 4Å molecular sieves to yield 5.34 g (35.3 mmol) of **VIII-17** in **71% yield** as colourless oil.

| | |
|---|---|
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.61 (p, 1H, C$^4$***H***, *J* = 7.2 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 144.8 & 142.4 (m, ***C***$^{ar}$F), 141.8 (fddd, ***C***$^{ar}$F, *J* = 266.7, 11.9, 8.5, 3.9 Hz), 119.2 (tt, ***C***$^4$H, *J* = 20.6, 3.0 Hz). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 1659, 1636, 1529, 1487, 1442, 1404, 1270, 1226, 1187, 1140, 1101. |

## Allyl-(3,5,6-trifluoro-pyridin-2-yl)-amine VIII-18



$C_8H_7F_3N_2$
M= 188.2 g.mol$^{-1}$

Reference: Inspired by Chambers, D.C.; Hassan M.A.; Hoskin, P.R.; Kenwright A.; Richmond, P.; Sandford G. *Journal of Fluorine Chemistry* **2001**, 111, 135-146.

A mixture of allylamine (4.2 mL, 55.0 mmol, 5.0 eq) and **VIII-17** (1.67 g, 11.0 mmol, 1.0 eq) in 11 mL dichloromethane was heated to reflux for 72 hours until all starting material was consumed. The mixture diluted with 40 mL dichloromethane and washed three times with distilled water. The combined aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered concentrated *in vacuo*. The resulting crude (1.51 g, yellow green oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 99:1) to give 1.37 g (7.3 mmol) of **VIII-18** in **66% yield** as colourless oil. However distillation would probably be a better alternative.

***R***$_f$ 0.16 (PE/AcOEt 98:2);
UV sensitive, bright yellow with vanillin

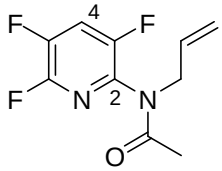
**$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.189-7.26 (m, 1H, C$^4$***H***), 5.95 (ddd, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 22.6, 10.7, 5.6 Hz), 5.25 (dd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.2, 1.5 Hz), 5.16 (dd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 10.2, 1.2 Hz), 4.58 (s br, 1H, N***H***), 4.03 (t, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 5.7 Hz).

**$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 145.5 (ddd, ***C***$^{ar}$F, *J* = 231.9, 15.0, 1.9 Hz), 142.0 (ddd, ***C***$^{ar}$F, *J* = 250.8, 5.1, 2.9 Hz), 141.7 (m, ***C***$^2$), 134.5 (***C***H=$CH_2$), 134.2 (ddd, ***C***$^{ar}$F, *J* = 248.4, 31.0, 5.0 Hz), 116.5 (CH=***C***$H_2$), 114.3 (td, ***C***$^4$H, *J* = 20.9, 3.7 Hz), 43.6 (N***C***$H_2$).

**IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) 3451, 1651, 1515, 1436, 1255, 1203, 1188, 1131, 1096, 990, 924.

**MS** (CI, NH3) m/z 189 ($MH^+$).

## *N*-Allyl-*N*-(3,5,6-trifluoro-pyridin-2-yl)-acetamide **VIII-19**

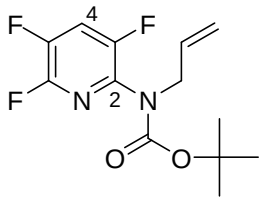



$C_{10}H_9F_3N_2O$
M= 230.2 g.mol$^{-1}$

To a solution of **VIII-18** 450 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) in 5 mL THF was added sodium hydride (2.87 mmol, 1.2 eq) at -78°C under argon. After 30 min acetic anhydride (274 µL, 2.87 mmol, 1.2 eq) was added and the mixture was further stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was slowly poured into a mixture of 50 mL dichloromethane and 25 mL distilled water, and the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (2.12 g, amber oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 98:2) to give 337 mg (1.47 mmol) of **VIII-19** in **61% yield** as yellow oil along with unreacted starting material in **30% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.25 (PE/$Et_2O$ 80:20);<br>UV sensitive, permanganate potassium sensitive |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.50 (q, 1H, C$^4$***H***, *J* = 7.4 Hz), 5.78 (qd, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 11.1, 5.9 Hz,), 5.03-5.11 (m br, 2H, CH=C***H***$_2$), 4.36 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 5.9 Hz), 2.01 (s br, 3H, COC***H***$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 169.7 (***C***=O), 150.9 (ddd, ***C***$^{ar}$F, *J* = 260.0, 4.5, 2.7 Hz), 145.8 (ddd, ***C***$^{ar}$F, *J* = 241.7, 15.4, 2.0 Hz), 145.2 & 142.6 (m, ***C***$^{ar}$F), 134.9 (m, ***C***$^2$), 132.4 (***C***H=$CH_2$), 118.1 (CH=***C***$H_2$), 117.3 (m, ***C***$^4$H), 50.0 (m, N***C***$H_2$), 22.0 (br, ***C***$H_3$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2936, 1690, 1477, 1433, 1405, 1326, 1254, 1215, 1154, 1084. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 189, 231 ($MH^+$), 248 ($MNH_4^+$). |

**Allyl-(3,5,6-trifluoro-pyridin-2-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester** **VIII-20**

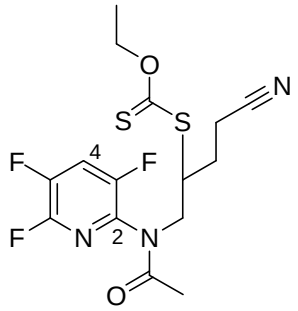


$C_{13}H_{15}F_3N_2O_2$
M= 288.3 g.mol$^{-1}$

To a solution of **VIII-18** (450 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) in 5 mL THF was added sodium hydride (2.87 mmol, 1.2 eq) at -78°C under argon. After 30 min di-*tert*-butyl dicarbonate (627 mg, 2.87 mmol, 1.2 eq) was added and the mixture was further stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was slowly poured into a mixture of 50 mL dichloromethane and 25 mL distilled water, and the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (2.05 g, amber oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 99.5:0.5 to 99:1) to give 405 mg (1.41 mmol) of **VIII-20** in **59% yield** as yellow oil along with unreacted starting material in **8% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.15 (PE/$Et_2O$ 99:1);<br>UV sensitive, permanganate potassium sensitive |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.40 (q, 1H, C$^4$***H***, *J* = 7.6 Hz), 5.84 (ddt, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 16.1, 10.7, 5.8 Hz,), 5.15 (dd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.2, 1.5 Hz), 5.08 (dd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 10.2, 1.3 Hz), 4.32 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 5.8 Hz), 1.43 (s, 9H, (C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 152.8 (***C***=O), 133.2 (***C***H=$CH_2$), 117.2 (CH=***C***$H_2$), 116.5 (ddd, ***C***$^4$H, *J* = 24.9, 19.1, 3.5 Hz), 81.9 (***C***($CH_3$)$_3$), 50.0 (N***C***$H_2$), 28.0 (C(***C***$H_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2981, 1807, 1760, 1723, 1480, 1439, 1396, 1366, 1328, 1256, 1214, 1152, 1121, 1073. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 188, 233, 289 ($MH^+$), 306 ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[acetyl-(3,5,6-trifluoro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-3-cyano-propyl) ester ethyl ester** **VIII-21**

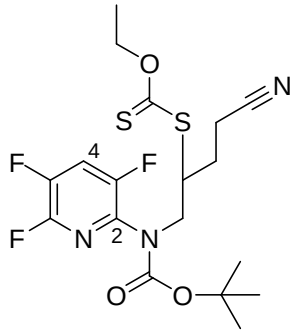


$C_{15}H_{16}F_3N_3O_2S_2$
M= 391.4 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-19** (337 mg, 1.45 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid cyanomethyl ester ethyl ester **Xa2** (351 mg, 2.18 mmol, 1.5 eq) were dissolved in 1.5 mL ethyl acetate 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 60 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed after 0.53 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 5 mL of cold acetonitrile were added to the obtained amber residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (820 mg, viscous amber oil) was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 90:10 to 85:15 to 80:20) and the resulting compound was dried under nitrogen flux and heating for 1 hour to yield 516 mg (1.32 mmol) of **VIII-21** in **91% yield** as yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.19 (PE/AcOEt 80:20);<br>UV sensitive, green blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.58 (q, 1H, C$^4$***H***, *J* = 7.3 Hz), 4.58 (d, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.27-4.37 (m, 1H, C***H***), 3.74-3.88 (m, 2H, NC***H***$_2$), 2.61 (ddd, 1H, C***H***$_2$C≡N, *J* = 16.9, 8.2, 5.4 Hz), 2.43-2.55 (m, 1H, C***H***$_2$C≡N), 2.28 (dtd, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C≡N, *J* = 15.9, 8.1, 4.0 Hz), 1.86-2.01 (m, 4H, C***H***$_2$CH$_2$C≡N & COC***H***$_3$), 1.38 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 211.8 (***C***=S), 170.3 (***C***=O), 118.7 (***C***≡N), 117.7 (ddd, ***C***$^4$H, *J* = 24.2, 19.2, 3.7 Hz), 70.7 (O***C***H$_2$CH$_3$), 49.0 (***C***H), 48.6 (N***C***H$_2$), 26.9 (***C***H$_2$C≡N), 21.9 (br, ***C***H$_3$C=O), 15.1 (***C***H$_2$CH$_2$C≡N), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2931, 1741, 1692, 1477, 1435, 1373, 1334, 1301, 1233, 1151, 1110, 1052. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 392 (MH$^+$), 409 (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[*tert*-butoxycarbonyl-(3,5,6-trifluoro-pyridin-2-yl)-amino]-methyl}-3-cyano-propyl) ester ethyl ester** **VIII-22**

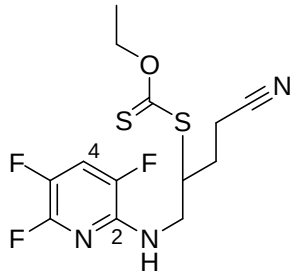


$C_{18}H_{22}F_3N_3O_2S_2$
M= 449.5 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-20** (400 mg, 1.40 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid cyanomethyl ester ethyl ester **Xa2** (339 mg, 2.10 mmol, 1.5 eq) were dissolved in 1.5 mL ethyl acetate 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 60 min). The reaction was regularly monitored for the disappearance of the starting material by TLC. When all starting material was consumed after 1.05 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 5 mL of cold acetonitrile were added to the obtained amber residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 2 hours. The resulting crude was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 98:2 to 95:5 to 90:10 to 85:15) and the resulting compound was dried under nitrogen flux for 12 hours to yield 130 mg (0.72 mmol) of **VIII-22** in **51% yield** as yellow oil along with **VIII-23** in **9% yield**.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.12 (PE/AcOEt 80:20)<br>UV sensitive, green blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.43 (q, 1H, C$^4$***H***, *J* = 7.5 Hz), 4.60 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.88-4.16 (m, 3H, NC***H***$_2$ & C***H***), 2.61 (ddd, 1H, C***H***$_2$C≡N, *J* = 16.9, 8.4, 5.5 Hz), 2.45-2.55 (m, 1H, C***H***$_2$C≡N), 2.19-2.35 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C≡N), 1.87-1.99 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C≡N), 1.42 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.38 (t, 1H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 211.6(***C***=S), 153.0 (***C***=O), 151.9 & 149.3 (m, ***C***$^{ar}$F), 146.4 & 144.2 (m, ***C***$^{ar}$F), 144.5 & 141.7 (m, ***C***$^{ar}$F), 134.5 (m, ***C***$^2$), 118.8 (***C***N), 116.8 (ddd, ***C***$^4$H, *J* = 25.1, 19.3, 3.3 Hz), 82.7 (***C***(CH$_3$)$_3$), 70.6 (O***C***H$_2$CH$_3$), 49.7 (N***C***H$_2$), 49.3 (***C***H), 28.0 (C(***C***H$_3$)$_3$), 27.3 (***C***H$_2$C≡N), 15.3 (***C***H$_2$CH$_2$C≡N), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2979, 2930, 1722, 1620,1480, 1442, 1371, 1340, 1308, 1234, 1157, 1111, 1051. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 451 (MH$^+$), 467 (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {3-cyano-1-[(3,5,6-trifluoro-pyridin-2-ylamino)-methyl]-propyl} ester ethyl ester** **VIII-23**

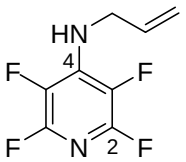


$C_{13}H_{14}F_3N_3O_2S_2$
M= 349.4 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-23** (41 mg, 0.12 mmol) was obtained in **9% yield** as yellow solid along with **VIII-22** in **51% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.07 (PE/AcOEt 80:20)<br>UV slightly sensitive, pale green blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.19-7.25 (m, 1H, C$^4$***H***), 4.92 (s br, 1H, N***H***), 4.65 (qd, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1, 0.8 Hz), 4.02-4.10 (m, 1H, C***H***), 3.76-3.83 (m, 1H, NC***H***$_2$), 3.64-3.72 (m, 1H, NC***H***$_2$), 2.50-2.70 (m, 2H, C***H***$_2$C≡N), 2.21 (tdd, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C≡N, *J* = 13.5, 8.7, 4.7 Hz), 1.93-2.05 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C≡N), 1.42 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 212.1 (***C***=S), 118.9 (***C***≡N), 114.7 (td, ***C***$^4$H, *J* = 20.8, 3.7 Hz), 70.6 (br, O***C***H$_2$CH$_3$), 50.3 (***C***H), 44.0 (N***C***H$_2$), 27.8 (***C***H$_2$C≡N), 15.2 (***C***H$_2$CH$_2$C≡N), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 350 (MH$^+$), 367 (MNH$_4^+$). |

## Allyl-(2,3,5,6-tetrafluoro-pyridin-4-yl)-amine VIII-24



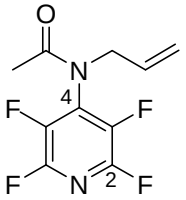

$C_8H_6F_4N_2$
M= 206,1 g.mol$^{-1}$

Reference: Banks, R.E.; Burgess, J.E.; Cheng, W.M.; Haszeldine, R.N. *J. Chem. Soc.* **1965**, 575-577.

Allylamine (2.31 mL, 30.8 mmol, 2.1 eq) was slowly added to a stirred solution of pentafluoropyridine (1.61 mL, 14.7 mmol, 1.0 eq) in 8 mL ethanol at 0°C under nitrogen. A white crystalline solid instantaneously appeared. The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes, then concentrated in vacuo and the residue taken up in dichloromethane. The mixture was treated with a saturated sodium carbonate solution and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated in vacuo to give 2.92 g (14.2 mmol) of **VIII-24** in **97% yield** as colourless oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.32 (PE/$Et_2O$ 90:10);<br>UV very sensitive, vanillin and anisaldehyde not sensitive |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.89-5.99 (m, 1H, C***H***=$CH_2$), 5.22-5.31 (m br, 2H, CH=C***H***$_2$), 4.68 (s br, H, N***H***). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 133.84 (***C***H=$CH_2$), 117.61 (CH=***C***$H_2$), 46.99 (t, N***C***$H_2$, *J* = 18.0 Hz). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3431, 3087, 2989, 2934, 2875, 1645, 1543, 1480, 1418, 1345, 1264, 1153, 1057, 1030, 988, 940. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 207 ($MH^+$). |

## ***N*-Allyl-*N*-(2,3,5,6-tetrafluoro-pyridin-4-yl)-acetamide** **VIII-25**

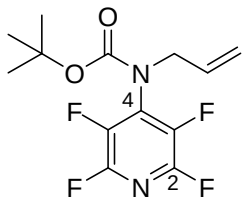


$C_{10}H_8F_4N_2O$
M= 248.2 g.mol$^{-1}$

A mixture previously prepared of acetic anhydride (1.56 mL, 16.4 mmol, 3.5 eq) and concentrated sulphuric acid (0,5% v/v of acetic acid, 8 µL) was added to **VIII-24** (955 mg, 4.68 mmol, 1.0 eq) at room temperature under argon. The mixture instantaneously became pale amber and was stirred for 20 hours until all starting material was consumed. The mixture was slowly poured into a mixture of 30 mL saturated sodium carbonate solution and 60 mL dichloromethane and the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (1.04 g, pale yellow oil) was purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane) to give 876 g (3.56 mmol) of **VIII-25**in **76% yield** as colourless oil.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.36 ($CH_2Cl_2$ 90:10);<br>UV very sensitive, white with vanillin, dark yellow with potassium permanganate. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.91 (ddt, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 15.4, 9.9, 4.9 Hz), 5.24 (d, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 10.4 Hz), 5.14 (d, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.2 Hz), 4.63-4.67 (m, 2H, NC***H***$_2$), 2.42 (s, 3H, C***H***$_3$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 162.6 (***C***$^{ar}$F), 161.8 (***C***$^{ar}$F), 159.1 (***C***=O), 132.2 (***C***H=$CH_2$), 117.3 (CH=***C***$H_2$), 111.4 (***C***$^4$), 48.9 (N***C***$H_2$), 25.14 (***C***$H_3$C=O). |

**Allyl-(2,3,5,6-tetrafluoro-pyridin-4-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester** **VIII-26**

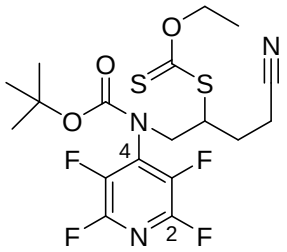


$C_{13}H_{14}F_4N_2O_2$
M= 306,3 g.mol$^{-1}$

To a solution of **VIII-24** (500 mg, 2.43 mmol, 1.0 eq) in 12 mL dichloromethane under nitrogen were added at room temperature DMAP (296 mg, 2.43 mmol, 1.0 eq) and di-*tert*-butyl dicarbonate (1.06 g, 4.85 mmol, 2.0 eq). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours and then refluxed for 2 hours until starting material was totally consumed. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue taken up in 25 mL dichloromethane, then washed with distilled water. The aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo. The resulting crude (825 mg, amber oil) was incorporated into 1.5g silica and purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 99.5:0.5 to 98:2) to give 555 mg (1.81 mmol) of **VIII-26** in **75% yield** as yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.58 (PE/$Et_2O$ 90:10);<br>UV very sensitive, dark blue with vanillin and with anisaldehyde. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.76 (ddt, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 16.6, 10.1, 6.4 Hz), 5.10-5.17 (m, 2H, CH=C***H***$_2$), 4.24 (d, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 6.4 Hz), 1.43 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 152.2 (***C***=O), 151.8 (***C***=O), 144.6-145.0 (m, ***C***$^2$), 142.2-142.5 (m, ***C***$^2$), 139.9-140.3 (m, ***C***$^3$), 137.3-137.7 (m, ***C***$^3$), 132.9-133.1 (m, ***C***$^4$), 131.8 (***C***H=$CH_2$), 119.2 (CH=***C***$H_2$), 83.1 (***C***($CH_3$)$_3$), 80.9 (***C***($CH_3$)$_3$), 51.0 (br, N***C***$H_2$), 27.9 (C(***C***$H_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2981, 2934, 1729, 1639, 1475, 1351, 1304, 1248, 1160, 1100, 965, 929. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 208, 233, 307 ($MH^+$), 324 ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[tert-butoxycarbonyl-(2,3,5,6-tetrafluoro-pyridin-4-yl)-amino]-methyl}-3-cyano-propyl) ester ethyl ester** **VIII-27**

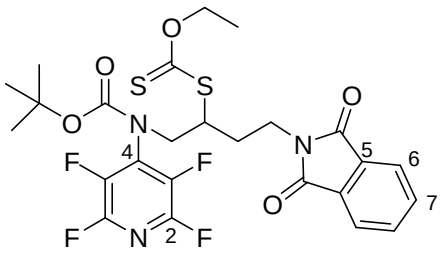


$C_{18}H_{21}F_4N_3O_3S_2$
M= 467,5 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-26** (400 mg, 1.30 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid cyanomethyl ester ethyl ester **Xa2** (316 mg, 1.96 mmol, 1.5 eq) were dissolved in 1.5 mL ethyl acetate 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 after 0.35 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated in vacuo. The resulting crude (900 mg, amber oil) was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 95:5 to 80:20) and the resulting compound was dried under nitrogen flux for 12 hours to give 315 mg (0.67 mmol) of **VII-27** in **52% yield** as yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.12 (PE/Et$_2$O 90:10)<br>UV sensitive, pale blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) | 4.62 (td, 1H, OC***H***$_2$, *J* = 7.2, 3.2 Hz), 4.57 (td, 1H, OC***H***$_2$, *J* = 7.2, 3.2 Hz), 4.12-4.17 (m, 1H, NC***H***$_2$), 3.85 (m, 1H, C***H***), 3.75 (dd, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 14.6, 6.4 Hz), 2.59-2.67 (m, 1H, C***H***$_2$CN), 2.49 (dt, 1H, C***H***$_2$CN, *J* = 15.2, 8.0 Hz), 2.27 (dtd, 1H, C***H***$_2$CH$_2$CN, *J* = 14.4, 8.0, 4.0 Hz), 1.90-2.00 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$CN), 1.43 (s br, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.39 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.2 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) | 211.5 (***C***=S), 152.1 (***C***=O), 144.8 (m, ***C***$^{ar}$), 142.3 (m, ***C***$^{ar}$), 133.7 (m, ***C***$^{ar}$), 118.6 (***C***N), 83.9 (***C***(CH$_3$)$_3$), 71.0 (O***C***H$_2$), 50.2 (N***C***H$_2$), 49.4 (***C***H), 29.6 (***C***H$_2$CN), 27.8 (C(***C***H$_3$)$_3$), 15.0 (***C***H$_2$CH$_2$CN), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, CDCl$_3$) | 2981, 2929, 2858, 1728, 1640, 1475, 1370, 1306, 1228, 1154, 1114, 1052, 966. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 430, 468 (MH$^+$), 485 (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid [1-{[tert-butoxycarbonyl-(2,3,5,6-tetrafluoro-pyridin -4-yl)-amino]-methyl}-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl] ester ethyl ester** **VIII-29**

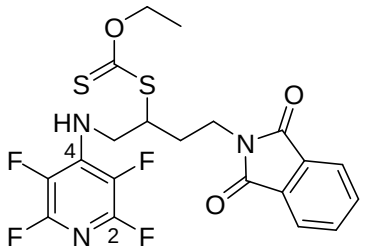


$C_{25}H_{25}F_4N_3O_5S_2$
M= 587.6 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-26** (450 mg, 1.47 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid (1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl) ester ethyl ester **Xa4** (496 mg, 1.76 mmol, 1.2 eq) were dissolved in 2 mL ethyl acetate 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 after 0.58 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated in vacuo. 6 mL of cold acetonitrile were added to the amber residue obtained and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated in vacuo and dried under a nitrogen flux for 6 hours. The resulting crude (1.15 g, amber oil) was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 95:5 to 90:10) and the resulting compound was dried under nitrogen flux for 4 hours to give 527 mg (0.90 mmol) of **VIII-29** in **61% yield** as viscous yellow oil along with **VIII-30** in **19% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.50 (PE/AcOEt 85:15)<br>UV very sensitive, deep blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.79-7.85 (m, 2H, PhthC***H***$^{ar}$), 7.69-7.74 (m, 2H, C***H***$^{ar}$), 4.51-4.59 (m, 2H, OC***H***$_2$), 4.08-4.14 (m, 1H, NC***H***$_2$CH), 3.65-3.89 (m, 4H, NC***H***$_2$CH & C***H*** & PhthNC***H***$_2$CH$_2$), 2.18-2.27 (m, 1H, PhthNCH$_2$C***H***$_2$), 1.94-2.04 (m, 1H, PhthNCH$_2$C***H***$_2$), 1.40-1.42 (s br, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.34 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 212.7(***C***=S), 168.2 (N(***C***=O)$_2$), 152.0 ((CH$_3$)$_3$C***C***=O), 144.8 (m, ***C***$^{ar}$), 142.4 (m, ***C***$^{ar}$), 134.1 (***C***$^5$), 133.9 (m, ***C***$^{ar}$), 132.0 (***C***$^7$), 123.2 (***C***$^6$), 83.6 (***C***(CH$_3$)$_3$), 70.4 (O***C***H$_2$), 50.0 (br, N***C***H$_2$CH), 48.1 (NCH$_2$***C***H), 35.4 (***C***H$_2$NPhth), 27.9 (C(***C***H$_3$)$_3$), 14.1 (***C***H$_2$CH$_2$NPhth), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2981, 2931, 2858, 1774, 1723, 1640, 1475, 1439, 1372, 1304, 1226, 1153, 1111, 1053, 966, 905. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 489, 532, 588 (MH$^+$), 605 (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-1-[(2,3,5,6-tetrafluoro-pyridin-4-ylamino)-methyl]-propyl} ester ethyl ester** **VIII-30**

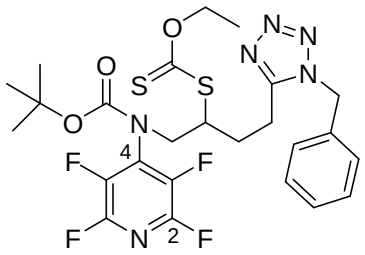


$C_{20}H_{17}F_4N_3O_3S_2$
M= 487.5 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-30** (137 mg, 0.28 mmol) was obtained in **19% yield** as dark yellow oil along with **VIII-29** in **61% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.20 (PE/AcOEt 85:15)<br>UV very sensitive, pale blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.72-7.88 (m, 4H, PhthC$^{ar}$***H***), 5.04 (s br, 1H, N***H***), 4.53-4.70 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 3.95-4.08 (m, 2H, NC***H***$_2$CH), 3.89 (t, 2H, PhthNC***H***$_2$CH$_2$, *J* = 7.1 Hz), 3.71-3.82 (m, 1H, C***H***), 2.15-2.28 (m, 1H, PhthNCH$_2$C***H***$_2$), 2.01-2.13 (m, 1H, PhthNCH$_2$C***H***$_2$), 1.38 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 212.8(***C***=S), 168.2 (N(***C***=O)$_2$), 145.4 (m, ***C***$^{ar}$), 137.3 (m, ***C***$^{ar}$), 134.2 (***C***$^5$), 132.7 (m, ***C***$^{ar}$), 132.0 (***C***$^7$), 123.4 (***C***$^6$), 70.9 (O***C***H$_2$CH$_3$), 49.5 (N***C***H$_2$CH), 48.2 (NCH$_2$***C***H), 35.4 (***C***H$_2$NPhth), 14.1 (***C***H$_2$CH$_2$NPhth), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 1716, 1645, 1475, 1381, 1301, 1230, 1160, 1096, 1050, 989. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 488 (MH$^+$). |

**Dithiocarbonic acid (3-(1-benzyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-{[tert-butoxy carbonyl-(2,3,5,6-tetrafluoro-pyridin-4-yl)-amino]-methyl}-propyl) ester ethyl ester** **VIII-31**

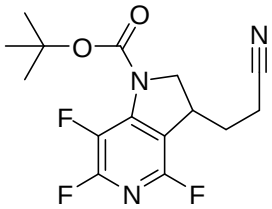


$C_{25}H_{28}F_4N_6O_3S_2$
M= 600.7 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-26** (450 mg, 1.47 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid (1-benzyl-5H-tetrazol-5-ylmethyl) ester ethyl ester (519 mg, 1.77 mmol, 1.2 eq) **Xa5**were dissolved in 2 mL ethyl acetate and the solution was refluxed for 15 min under argon. Collidine (98 µL, 0.74 mmol, 0.5 eq) was then added to the mixture. 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 after 0.64 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated in vacuo. 6 mL of cold acetonitrile were added to the amber residue obtained and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated in vacuo and dried under a nitrogen flux for 6 hours. The resulting crude (1.56 g, amber oil) was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 95:5 to 80:20) and the resulting compound was dried under nitrogen flux for 4 hours to give 810 mg (1.35 mmol) of **VIII-31** in **92%** yield as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.60 (PE/AcOEt 80:20)<br>UV sensitive, deep blue with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.34-7.36 (m, 3H, C***H***$^6$ & C***H***$^8$), 7.18-7.20 (m, 2H, C***H***$^7$), 5.46-5.51 (m, br, 2H, ArC***H***$_2$), 4.59 (td, 1H, OC***H***$_2$, *J* = 7.2, 3.6 Hz), 4.54 (td, 1H, OC***H***$_2$, *J* = 7.2, 3.6 Hz), 4.11 (dd, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 14.2, 7.0 Hz), 3.90 (br, 1H, C***H***), 3.73 (dd, 1H, NC***H***$_2$, *J* = 14.6, 7.2 Hz), 2.92-3.00 (m br, 1H, CHCH$_2$C***H***$_2$), 2.80-2.87 (m, 1H, CHCH$_2$C***H***$_2$), 2.30-2.35 (m, 1H, CHC***H***$_2$CH$_2$), 1.98-2.03 (m, 1H, CHC***H***$_2$CH$_2$), 1.41 (s br, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.36 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.2 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 211.5 (***C***=S), 153.9 (CH$_2$***C***=N), 152.1 (***C***=O), 133.2 (***C***$^{ar}$), 129.3 (***C***$^{ar}$), 129.0 (***C***$^{ar}$), 127.6 (***C***$^{ar}$), 83.8 (***C***(CH$_3$)$_3$), 70.7 (O***C***H$_2$), 51.5 (***C***H$_2$C$_6$H$_6$), 50.8 (N***C***H$_2$CH), 49.9 (***C***H), 29.6 (***C***H$_2$C=N), 27.9 (C(***C***H$_3$)$_3$), 14.1 (***C***H$_2$CH$_2$C=N), 13.6 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2981, 2929, 2857, 1726, 1640, 1475, 1369, 1306, 1227, 1154, 1113, 1053, 966. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 501, 545, 601 (MH$^+$). |

**3-(2-Cyano-ethyl)-4,6,7-trifluoro-2,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester** **VIII-32**

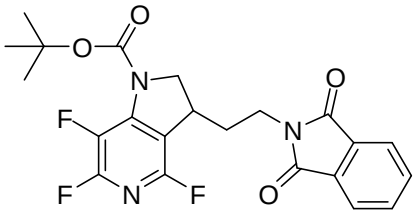


$C_{15}H_{16}F_3N_3O_2$
M= 327.3 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-27** (315 mg, 0.67 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 5 mL ethyl acetate and the solution was refluxed for 15 min under argon. Collidine (68 µL, 0.67 mmol, 1.0 eq) was added to the mixture. 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 after 1.0 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated in vacuo. 4 mL of cold acetonitrile were added to the amber residue obtained and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated in vacuo and dried under a nitrogen flux for 10 hours. The residue obtained was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 90:10 to 70:30) to give 85 mg (0.26 mmol) of **VIII-32** in **39% yield** as yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.27 (PE/AcOEt 80:20)<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.26 (dd, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 1.6, 9.3 Hz), 3.93 (dd, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 11.6, 4.7 Hz), 3.53 (m, 1H, C***H***), 2.42-2.48 (m, 2H, C***H***$_2$CN), 2.15-2.24 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$CN), 1.95 (td, 1H, C***H***$_2$CH$_2$CN, *J* = 14.5, 7.4 Hz), 1.54 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 178.2 (***C***$^{ar}$), 150.6 (***C***=O), 142.7 (dd, ***C***$^{ar}$, J = 6.6, 4.0 Hz), 118.4 (***C***H$_2$CN), 112.8 (dd, ***C***$^{ar}$, *J* = 37.2, 5.0 Hz), 84.1 (***C***(CH$_3$)$_3$), 56.2 (N***C***H$_2$), 35.7 (dd, ***C***H, *J* = 4.6 Hz), 29.7 (***C***H$_2$CN), 28.0 (C(***C***H$_3$)$_3$), 14.9 (***C***H$_2$CH$_2$CN). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2980, 2929, 2857, 1724, 1636, 1473, 1368, 1329, 1257, 1157, 968, 932, 907. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | 228, 272, 308, 3228 (MH$^+$), 345(MNH$_4^+$). |

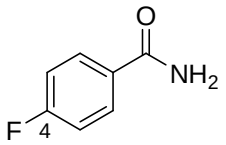
**3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-4,6,7-trifluoro-2,3-dihydro-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester** **VIII-33**



$C_{22}H_{20}F_3N_3O_4$
M= 447.4 g.mol$^{-1}$

The reaction was carried out by the docteur Petit with the same experimental protocol as the one used to synthesize **VIII-32**. Starting from the compound **VIII-29**; the product **VIII-33** was obtained in **18% yield** as yellow oil.

## 4-Fluoro-benzamide VIII-35



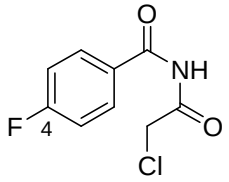

$C_7H_6FNO$
M= 139.1 g.mol$^{-1}$

Reference: Weikert, R.J et al *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 5, 1630-1633

A solution of 4-fluorobenzoyl chloride (7.09 mL, 60.0 mmol, 1.0 eq) in 10 mL dry ethyl acetate was added dropwise to an ice-cold solution of 100 mL ethyl acetate containing 100 mL concentrated ammonium hydroxide. After addition, the reaction was stirred cold for 10 min and the layers were separated. The ethyl acetate layer was washed twice with distilled water and twice with brine, then dried over magnesium sulfate, and evaporated to afford the crude product. This was triturated with hexane to afford 8.58 g of **VIII-35** in **quantitative yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.78-7.84 (m, 2H, C$^2$***H***), 7.03-7.14 (m, 2H, C$^3$***H***), 6.00-6.90 (s br, 1H, N***H***$_2$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 165.1 (d, ***C$^4$***F, *J* = 252.5 Hz), 163.81 (***C***=O), 129.85 (d, ***C$^2$***, *J* = 9.1 Hz), 129.46 (***C$^1$***), 115.6 (d, ***C$^3$***, *J* = 21.9 Hz). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 1691, 1600, 1509, 1412, 1358, 1234, 1143, 1095, 1004, 957, 910. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 140 ($MH^+$), 157 ($MNH_4^+$). |

## ***N*-(2-Chloro-acetyl)-4-fluoro-benzamide** **VIII-36**

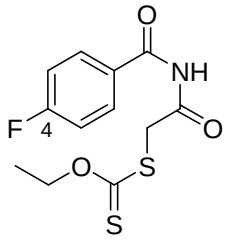



$C_9H_7ClFNO_2$
M= 215.6 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (6.45 mL, 80.9 mmol, 1.5 eq) was slowly added over 30 min to a stirred colourless solution of **VIII-35** (7.5 g, 53.9 mmol, 1.0 eq) in 100 mL toluene at 0°C under nitrogen and was then heated to reflux for 1 hour. A white solid precipitate appeared at room temperature. The mixture was evaporated, the residue was taken up in dichloromethane and evaporated again. This step was repeated three times. The residue was then recristallized in dichloromethane and the white crystalline obtained was filtered to yield 9.80 g (45.4 mmol) of **VIII-36** in **84% yield**.

| | |
|---|---|
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 9.76 (s br, 0.2H, N***H***), 7.89-7.97 (m, 2H, C$^2$***H***), 7.15-7.22 (m, 2H, C$^3$***H***), 4.75 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 169.2 ($CH_2$***C***=O), 166.05 (d, ***C$^4$***F, *J* = 251.4 Hz), 164.76 (***C***=O), 130.7 (d, ***C$^2$***, *J* = 9.5 Hz), 129.79 (***C$^1$***), 116.3 (d, ***C$^3$***, *J* = 22.2 Hz), 45.5 (***C***$H_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3290, 1695, 1601, 1511, 1459, 1413, 1353, 1240, 1190, 1162, 1084, 1011, 966. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 180, [216, 218] ($MH^+$), [217, 219] ($MH^+$), [233, 235] ($MNH_4^+$), [234, 236] ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-(4-fluoro-benzoylamino)-2-oxo-ethyl] ester** **VIII-37**

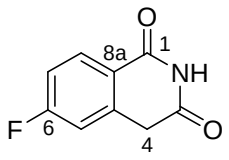



$C_{12}H_{12}FNO_3S_2$
M= 301.4 g.mol$^{-1}$

To a solution of **VIII-36** (9.60 g, 44.5 mmol) in 90 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (7.85 mg, 49.0 mmol, 1.1 eq) in 6 parts over 30 min and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, 350 mL of distilled water were added and the reaction was stirred at 0°C for 5 minutes. The resulting mixture was filtered and the obtained solid was washed three times with cold distilled water then was dried *in vacuo* with phosphorus pentoxide to yield 12.15 g (40.3 mmol) of **VIII-37** in **91% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.30 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV sensitive, deep red with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 9.34 (s br, 0.5H, N***H***), 7.93-7.99 (m, 2H, C$^2$***H***), 7.16-7.20 (m, 2H, C$^3$***H***), 4.64 (q, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.59 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.42 (t, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.2 (***C***=S), 169.7 (CH$_2$***C***=O), 166.0 (d, ***C***$^4$F, *J* = 256.1 Hz), 164.59 (***C***=O), 130.7 (d, ***C***$^2$, *J* = 9.4 Hz), 128.3 (***C***$^1$), 116.3 (d, ***C***$^3$, *J* = 22.2 Hz), 71.0 (O***C***H$_2$CH$_3$), 41.8 (***C***H$_2$), 13.8 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3279, 1713, 1676, 1600, 1461, 1368, 1332, 1239, 1165, 1113, 1057. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 302 (MH$^+$), 319 (MNH$_4^+$). |

## 6-Fluoro-4*H*-isoquinoline-1,3-dione VIII-38

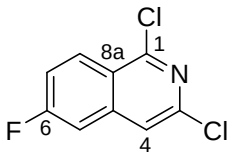



$C_9H_6FNO_2$
M= 179.2 g.mol$^{-1}$

The compound **VIII-37** (11.94 g, 39.6 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 100 mL chlorobenzene and the uncolored solution was refluxed for 10 min under argon. Di-*tert*-butyl peroxide (DTBP, 7.28 mL, 39.6 mmol, 1.0 eq) in 100 mL chlorobenzene was then added to the refluxing solution over 2 hours. The reaction was then 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. and stored in the fridge for two days. The resulting precipitate was filtered and dried *in vacuo* to give 4.64 g (25.9 mmol) of **VIII-38** in **66% yield** as pale brown solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.18 ($CH_2Cl_2$/$Et_2O$ 95:5);<br>UV sensitive, deep yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.48 (s br, 0.5H, N***H***), 7.23 (dd, 1H, C$^8$***H***, *J* = 8.7, 5.7 Hz), 7.16 (td, 1H, C$^7$***H***, *J* = 8.5, 2.3 Hz), 7.01 (dd, 1H, C$^5$***H***, *J* = 8.6, 2.3 Hz), 4.01 (s, 2H, C***H***$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2926, 1712, 1607, 1558, 1494, 1355, 1289, 1264, 1122. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 140, 157, 171, 199 |

## 1,3-Dichloro-6-fluoro-isoquinoline VIII-39

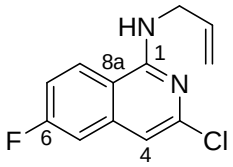



$C_9H_4Cl_2FN$
M= 216.0 g.mol$^{-1}$

Phenyl phosphoric dichloride (8.7 mL, 61.4 mmol, 2.5 eq) was added to **VIII-38** (4.40 g, 24.6 mmol, 1.0 eq) under argon and the mixture was heated to 160°C for 30 minutes then cooled down to room temperature. Distilled water was slowly added to the mixture and the resulting brown suspension was filtered and dried *in vacuo* with phosphorus pentoxide to give 4.38 g (20.3 mmol) of **VIII-39** in **82% yield** as pale brown solid.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.75 ($CH_2Cl_2$/$Et_2O$ 95/5);<br>UV sensitive, white with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.35 (dd, 1H, C$^8$***H***, *J* = 9.2, 3.5 Hz), 7.62 (s, 1H, C$^4$***H***), 7.44 (dd, 1H, C$^5$***H***, *J* = 8.7, 2.1 Hz), 7.41 (td, 1H, C$^7$***H***, *J* = 9.2, 2.5 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 100 MHz) | 164.4 (d, ***C$^4$***F, *J* = 256.7 Hz), 150.9 (***C$^{ar}$***Cl), 144.5 (***C$^{ar}$***Cl), 140.8 (***C$^{8a}$***), 130.05 (d, ***C$^7$***, *J* = 10.1 Hz), 122.9 (***C$^4$***), 119.4 (d, ***C$^{4a}$***, *J* = 13.5 Hz), 119.3 (d, ***C$^7$***, *J* = 17.4 Hz), 110.0 (d, ***C$^5$***, *J* = 22.0 Hz). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 1631, 1594, 1584, 1559, 1489, 1423, 1388, 1363, 1347, 1292, 1269, 1249, 1217, 1130, 1097, 990. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [216, 218, 220] ($MH^+$), [233, 235] ($MNH_4^+$). |

## Allyl-(3-chloro-6-fluoro-isoquinolin-1-yl)-amine VIII-40

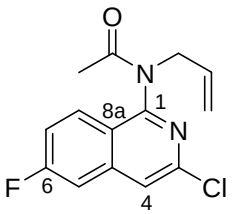



$C_{12}H_{10}ClFN_2$
M= 236.7 g.mol$^{-1}$

A mixture of allylamine (76 µL, 1.02 mmol, 2.2 eq) and **VIII-39** (100 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq) in 500 µL *N*,*N*-dimethylacetamide under nitrogen was heated to 100°C for 4 hours until starting material was totally consumed. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was taken up in dichloromethane then washed once with distilled water, twice with a sodium carbonate solution and once with brine. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (amber oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 95:5 to 90:10) to give 83 mg of **VIII-40** in **76% yield** as white crystals.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.42 (PE/$Et_2O$ 80:20);<br>UV sensitive, pale yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.72 (dd, 1H, C$^8$***H***, *J* = 9.1, 5.2 Hz), 7.20 (dd, 1H, C$^5$***H***, *J* = 9.4, 2.4 Hz), 7.16 (ddd, 1H, C$^7$***H***, *J* = 9.0, 8.1, 2.4 Hz), 6.91 (s, 1H, C$^4$***H***), 6.06 (ddt, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 16.8, 10.2, 5.9 Hz), 5.33 (ddd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.1, 3.0, 1.5 Hz), 5.30 (s br, 1H, N***H***), 5.22 (ddd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 10.3, 2.6, 1.3 Hz), 4.26 (tt, 2H, NHC***H***$_2$, *J* = 5.7 , 1.4 Hz). |
| **NOESY**<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | Correlation between ***C$^8$H*** & ***CH$_2$***=CH<br>No correlation between ***C$^4$H*** & ***CH$_2$***=CH |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 100 MHz) | 163.6 (d, ***C$^4$***F, *J* = 251.8 Hz), 154.7 (***C$^1$***N), 145.9 (***C$^3$***Cl), 140.8 (***C$^{8a}$***), 134.6 (***C***H=$CH_2$), 124.4 (d, ***C$^8$***, *J* = 9.9 Hz), 117.1 (CH=***C***$H_2$), 115.5 (d, ***C$^7$***, *J* = 25.0 Hz), 113.7 (d, ***C$^4$***, *J* = 1.4 Hz), 110.3 (d, ***C$^5$***, *J* = 21.2 Hz), 108.4 (d, ***C$^{4a}$***, *J* = 4.2 Hz), 44.4 (N***C***$H_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3469, 3087, 2923, 1630, 1594, 1566, 1527, 1491, 1464, 1430, 1412, 1364, 1338, 1317, 1298, 1286, 1265, 1221, 1188, 1143, 1109, 1062, 994, 970. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [221, 223], [237, 239] ($MH^+$), [238, 240] ($MH^+$). |

## *N*-Allyl-*N*-(3-chloro-6-fluoro-isoquinolin-1-yl)-acetamide VIII-41

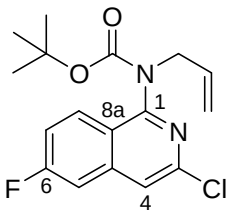



$C_{14}H_{12}ClFN_2O$
M= 278.7 g.mol$^{-1}$

Distilled acetyl chloride (391 µL, 5.5 mmol, 2.0 eq) was slowly added to a stirred solution of **VIII-40** (650 mg, 2.75 mmol, 1.0 eq) in 6.6 mL toluene at room temperature under nitrogen and was then heated to reflux for 30 minutes. The reaction being incomplete, more acetyl chloride was added (156 µL, 2.2 mmol, 0.8 eq) and the reaction was further refluxed, until all starting material was consumed. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* and the resulting crude (amber oil, 800 mg) was taken up in dichloromethane and incorporated in 4 g silica, then purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane-methanol 100:0 to 99:1) to give 626 mg (2.24 mmol) of **VIII-41** in **81 % yield** as pale red crystals.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.24 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.97 (s br, 1H, C$^8$***H***), 7.70 (s, 1H, C$^4$***H***), 7.35-7.46 (m br, 2H, C$^5$***H*** & C$^7$***H***), 5.89 (ddt, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 16.8, 10.1, 6.6 Hz), 4.95-5.12 (m br, 2H, CH=C***H***$_2$), 4.50 (s br, 2H, NC***H***$_2$), 1.77 (s br, 3H, C***H***$_3$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 169.9 (***C***=O), 164.2 (d, ***C***$^4$F, *J* = 256.2 Hz), 154.3 (***C***$^1$N), 145.2 (br, ***C***$^3$Cl), 141.7 (***C***$^{8a}$), 132.5 (***C***H=$CH_2$), 128.4 (br, ***C***$^8$), 122.1 (br, ***C***$^{4a}$), 120.1 (br, ***C***$^{ar}$), 119.6 (br, ***C***$^{ar}$), 119.4 (br, ***C***$^{ar}$), 119.1 (CH=***C***$H_2$), 110.0 (d, ***C***$^5$, *J* = 23.8 Hz), 51.4 (br, N***C***$H_2$), 22.9 (***C***$H_3$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 1682, 1630, 1582, 1557, 1494, 1409, 1367, 1318, 1255, 1217, 1134, 1089, 1054, 980. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | 279 ($MH^+$). |

**Allyl-(3-chloro-6-fluoro-isoquinolin-1-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester VIII-42**



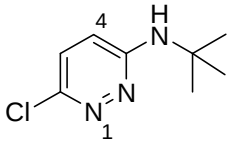

$C_{17}H_{18}ClFN_2O_2$
M= 336.8 g.mol$^{-1}$

To a solution of **VIII-40** (1.0 g, 4.22 mmol, 1.0 eq) in 15 mL dichloromethane under nitrogen were added DMAP (568 mg, 4.65 mmol, 1.1 eq) and di-*tert*-butyl dicarbonate (4.61 g, 21.1 mmol, 5.0 eq) at room temperature under nitrogen. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then refluxed for 2 hours until starting material was totally consumed. The amber coloured reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was taken up in dichloromethane then washed once with distilled water, twice with a sodium carbonate solution and once with brine. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (amber oil) was incorporated on silica then was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 99.5:0.5 to 99:1 to 95:5) to give 1.36 g (4.04 mmol) of **VIII-42** in **96% yield** as pale yellow crystals.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.21 (PE/$Et_2O$ 95:5);<br>UV sensitive, white/pale yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.94 (s br, 1H, C$^8$***H***), 7.57 (s, 1H, C$^4$***H***), 7.29-7.38 (m, 2H, C$^5$***H*** & C$^7$***H***), 5.91 (ddt, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 16.7, 10.1, 6.4 Hz), 5.15 (dd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.1, 1.0 Hz), 5.03 (d, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 10.1 Hz), 4.52 (s br, 2H, NC***H***$_2$), 1.31 (s br, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 163.8 (d, ***C$^4$***F, *J* = 255.2 Hz), 154.1 (***C$^1$***N), 152.7 (br, ***C***=O), 144.6 (***C$^3$***Cl), 141.0 (***C$^{8a}$***), 133.5 (***C***H=$CH_2$), 129.3 (d, ***C$^{ar}$***, *J* = 10.0 Hz), 118.8 (d, ***C$^{ar}$***, *J* = 5.3 Hz), 118.20 (d, ***C$^{ar}$***, *J* = 5.2 Hz), 118.19 (d, ***C$^{ar}$***, J = 5.0 Hz), 117.9 (CH=***C***$H_2$), 109.5 (d, ***C$^5$***, *J* = 21.6 Hz), 81.6 (***C***$(CH_3)_3$), 51.8 (N***C***$H_2$), 28.1 (C(***C***$H_3)_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2982, 1703, 1633, 1589, 1562, 1494, 1474, 1425, 1405, 1392, 1369, 1324, 1249, 1218, 1151, 1131, 1075, 987, 967. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [237, 239]; [238, 240], [281, 283], [282, 284], [337, 339] ($MH^+$), [338, 340] ($MH^+$). |

# Chapter IX Synthesis starting from dichloropyridazine

## *tert*-Butyl-(6-chloro-pyridazin-3-yl)-amine IX-01

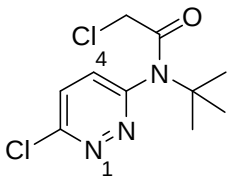



$C_8H_{12}ClN_3$
M= 185.7 g.mol$^{-1}$

3,6-dichloropyridazine (1.5 g, 10.1 mmol, 1.0 eq) and *tert*-butylamine (2.33 mL, 1.62 g, 22.2 mmol, 2.2 eq) were heated in a sealed tube at 140°C for 18 hours. The black residue was taken up in dichloromethane then washed once with distilled water and once with saturated sodium carbonate solution. The combined aqueous phase was then extracted twice with dichloromethane. The combined organic phase was washed with brine, dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (black oil, 1.41g) was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether/diethyl ether 70:30) to yield 450 mg (2.42 mmol) of **IX-01** in **24% yield** as beige solid.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.16 (petroleum ether/diethyl ether 70:30);<br>UV very sensitive, blue with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.10 (d, 1H, C$^5$***H***, *J* = 9.3 Hz), 6.60 (d, 1H, C$^4$***H***, *J* = 9.3 Hz), 4.62 (s, 1H, N***H***), 1.47 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 157.9 (***C***$^6$), 146.3 (***C***$^3$), 128.5 (***C***$^4$), 117.8 (***C***$^5$), 51.9 (***C***(CH$_3$)$_3$), 29.0 (C(***C***H$_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2968, 1590, 1551, 1483, 1438, 1396, 1365, 1320, 1266, 1223, 1154, 1081, 1016, 957. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [186, 188] (MH$^+$), [187, 189] (MH$^+$), [203, 205] (MNH$_4^+$). |

## ***N-tert*-Butyl-2-chloro-N-(6-chloro-pyridazin-3-yl)-acetamide** **IX-02**

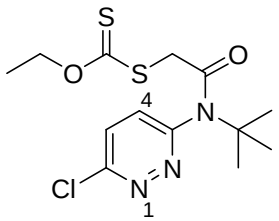



$C_{10}H_{13}Cl_2N_3O$
M= 262.1 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (376 µL, 533 mg, 4.72 mmol, 2.0 eq) was slowly added to a stirred solution of **IX-01** (438 mg, 2.36 mmol, 1.0 eq) in 6 mL toluene at room temperature under nitrogen and was then heated to reflux for 2 hours. The reaction being incomplete, more chloroacetyl chloride was added (190 µL, 1.0 eq) and the reaction was further refluxed for 1 hour until all starting material was consumed. The mixture was then carefully poured into a mixture of distilled water and dichloromethane at 0°C, then the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The mixture was separated and the organic phase washed three times with a saturated sodium carbonate solution and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (dark solid, 696 mg) was purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane/ethyl acetate 100:0 to 98:2 to give 559 mg (2.13 mmol) of **IX-02**in **90 % yield** as brown solid.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.19 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV not very sensitive, blue with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.64 (d, 1H, C$^5$***H***, *J* = 8.8 Hz), 7.46 (d, 1H, C$^4$***H***, *J* = 8.8 Hz), 3.62 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.42 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 165.7 (***C***=O), 157.6 (***C***$^6$), 156.9 (***C***$^3$), 131.2 (***C***$^4$), 129.6 (***C***$^5$), 60.6 (***C***(CH$_3$)$_3$), 44.0 (***C***H$_2$C=O), 28.8 (C(***C***H$_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2977, 1688, 1535, 1400, 1351, 1311, 1224, 1193, 1142, 1088, 964. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [206, 208, 210], [262, 264, 268] (MH$^+$), [263, 265, 267] (MH$^+$), [279, 281] (MNH$_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(6-chloro-pyridazin-3-yl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **IX-03**



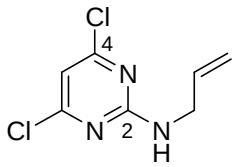
$C_{13}H_{18}ClN_3O_2S_2$
M= 347.9 g.mol$^{-1}$

To a solution of **IX-02** (544 mg, 2.07 mmol) in 5 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (366 mg, 2.28 mmol, 1.1 eq) in 4 parts over 20 min and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 2 hours. After consumption of all the starting material, the resulting mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in dichloromethane and washed twice with distilled water. The combined aqueous phase was then extracted with dichloromethane. The combined organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude residue was pure enough to be used without further purification and yielded 710 mg (2.04 mmol) of **IX-03** in **99% yield** as brown solid

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.37 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV very sensitive, yellow then black with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.66 (d, 1H, C$^5$***H***, *J* = 8.8 Hz), 7.56 (d, 1H, C$^4$***H***, *J* = 8.8 Hz), 4.57 (q, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.47 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.42 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.38 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 214.1 (***C***=S), 165.6 (***C***=O), 158.2 (***C***$^6$), 156.8 (***C***$^3$), 131.0 (***C***$^4$), 129.7 (***C***$^5$), 70.8 (O***C***H$_2$CH$_3$), 60.6 (***C***(CH$_3$)$_3$), 42.5 (***C***H$_2$C=O), 29.0 (C(***C***H$_3$)$_3$), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2978, 2929, 1688, 1534, 1463, 1400, 1365, 1343, 1309, 1274, 1230, 1196, 1143, 1134, 1088, 1054, 964. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [292, 294, 296], [348, 350, 352] ($MH^+$), [349, 351, 353] ($MH^+$), 365 ($MNH_4^+$). |

# Chapter X Synthesis starting from trichloropyrimidine

## Allyl-(4,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-amine X-01



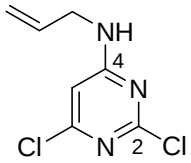

$C_7H_7Cl_2N_3$
M= 204,1 g.mol$^{-1}$

Reference: *Heterocycles* (**1992**) 34, 4, 729-737

A mixture of allylamine (34.4 mL, 458 mmol, 2.4 eq) in 35 mL ethanol was slowly added to a stirred colourless solution of trichloropyrimidine (21.94 mL, 190.8 mmol, 1.0 eq) in 190 mL ethanol at 0°C under nitrogen. The reaction mixture slowly becomes yellow. When the addition was over, the reaction mixture was further stirred at room temperature for 3 hours until starting material was totally consumed. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the white solid residue was taken up in dichloromethane. The mixture was washed three times with distilled water and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (47.8 g, beige solid) was taken up in dichloromethane and incorporated in 40 g silica, then purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 99.5:0.5 to 97:3 to 50:50) to give 10.90 g (53.41 mmol) of **X-01** in **28% yield** as white solid along with **X-02** in **56 % yield**.

| | |
|---|---|
| $R_f$ | 0.53 ($CH_2Cl_2$ 100); UV sensitive, bright yellow with vanillin<br>0.25 (PE/$Et_2O$ 90:10) |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 6.59 (s, 1H, C$^5$***H***), 6.02 (s br, 1H, N***H***), 5.90 (ddt, 1H, C***H***=$CH_2$, *J*= 17.1, 10.5, 5.4 Hz), 5.23 (ddd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.2, 3.0, 1.6 Hz), 5.14 (ddd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 10.2, 2.7, 1.3 Hz), 4.07 (m, 2H, NC***H***$_2$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 161.6 (***C***$^4$), 133.8 (***C***H=$CH_2$), 116.5 (CH=***C***$H_2$), 109.1 (***C***$^5$), 43.9 (N***C***$H_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3445, 1569, 1522, 1440, 1251, 1094, 927. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [204, 205, 206, 207, 208] ($MH^+$), [221, 223] ($MNH_4^+$). |

**Allyl-(2,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-amine** **X-02**



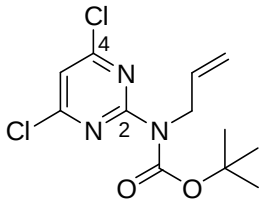

$C_7H_7Cl_2N_3$
M= 204,1 g.mol$^{-1}$

Reference: *Heterocycles* (**1992**) 34, 4, 729-737

The compound **X-02** (21.93 g, 107.46 mmol) was obtained in **56% yield** as white solid along with **X-01** in **28% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.29 ($CH_2Cl_2$ 100); UV sensitive, pale yellow with vanillin<br>0.10 (PE/$Et_2O$ 90:10) |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 6.79 (s br, 1H, N***H***), 6.27 (s, 1H, C$^5$***H***), 5.83 (ddd, 1H, C***H***=$CH_2$, *J*= 15.7, 10.2, 5.1 Hz), 5.18-5.27 (m, 2H, CH=C***H***$_2$), 3.93 (s br, 2H, NC***H***$_2$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 164.5 (br, ***C***$^4$ or ***C***$^6$), 159.5-160.7 (br, ***C***$^4$ or ***C***$^6$), 131.9 (br, ***C***H=$CH_2$), 117.5 (CH=***C***$H_2$), 99.3 (***C***$^5$), 44.2 (N***C***$H_2$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3440, 3258, 3098, 1580, 1492, 1443, 1377, 1331, 1269, 1206, 1125, 973, 927, 873. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [204, 205, 206, 207, 208] ($MH^+$), [221, 223] ($MNH_4^+$). |

**Allyl-(4,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester** **X-03**

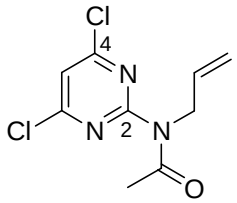


$C_{12}H_{15}Cl_2N_3O_2$
M= 304,2 g.mol$^{-1}$

To a solution of **X-01** (4.36 g, 21.4 mmol, 1.0 eq) in 65 mL dichloromethane under nitrogen were added at room temperature DMAP (2.6 g, 21.4 mmol, 1.0 eq) and di-*tert*-butyl dicarbonate (23.3 g, 107 mmol, 5.0 eq). The mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then refluxed for 10 hours until starting material was totally consumed. The deep amber limpid reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in 150 mL dichloromethane, then washed twice with distilled water. The aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (orange oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 99:1 to 95:5 to 85:15) to give 5.696 g (18.7 mmol) of **X-03** in **88% yield** as white crystal needles.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.39 (PE/$Et_2O$ 90:10);<br>UV sensitive, deep blue with vanillin, blue with anisaldehyde. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.00 (s, 1H, $C^5$***H***), 5.86-5.98 (m, 1H, C***H***=$CH_2$), 5.22, (dq, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.2, 1.5 Hz), 5.14 (dq, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 10.3, 1.3 Hz), 5.50 (dt, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 5.5, 1.4 Hz), 1.53 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 161.5 (***C***$^4$), 152.7 (***C***=O), 133.1 (***C***H=$CH_2$), 117.2 (CH=***C***$H_2$), 115.0 (***C***$^5$), 82.9 (***C***($CH_3$)$_3$), 49.7 (N***C***$H_2$), 28.1 (C(***C***$H_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2980, 2935, 1726, 1557, 1528, 1450, 1413, 1367, 1318, 1248, 1149, 1095, 1065, 981. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [204, 206, 208], [248, 250, 252], [304, 306, 308]($MH^+$). |

## *N*-Allyl-*N*-(4,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-acetamide **X-04**

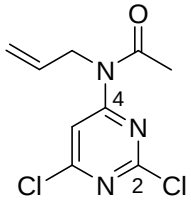



$C_9H_9Cl_2N_3O$
M= 246,1 g.mol$^{-1}$

Distilled acetyl chloride (1.2 mL, 16.9 mmol, 1.2 eq) was slowly added to a stirred colourless solution of **X-01** (2.30 g, 11.3 mmol, 1.0 eq) in 38 mL toluene at room temperature under nitrogen and was then heated to reflux for 2 hours. The reaction being incomplete, more acetyl chloride was added (5 mL, 5.0 eq for 4 hours, then 8 mL for 4 hours, then 8 mL for 4 hours) and the reaction was further refluxed, however the starting material was never totally consumed. The mixture was then carefully poured into a mixture of distilled water and dichloromethane at 0°C, then the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The mixture was separated and the organic phase washed three times with a sodium carbonate solution and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (2.72 g) was taken up in dichloromethane and incorporated in 3 g silica, then purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 99:1 to 80:20 to give 1.807 g (7.34 mmol) of **X-04** in **65 % yield** (92% corrected yield) as yellow viscous oil together with 634 mg (3.11 mmol) of unreacted starting material in **28% yield**.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.51 ($CH_2Cl_2$ 100); UV sensitive, bright yellow with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.03 (s, 1H, C$^5$***H***), 5.78-5.85 (m, 1H, C***H***=$CH_2$), 5.11-5.16 (m, 1H, C***H***=$CH_2$), 5.05-5.08 (m, 1H, CH=C***H***$_2$), 4.62-4.66 (m, 2H, NC***H***$_2$), 2.53 (s, 3H, C***H***$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 171.9 (***C***=O), 161.7 (***C***$^4$), 159.8 (***C***$^4$), 132.7 (***C***H=$CH_2$), 117.4 (CH=***C***$H_2$), 115.3 (***C***$^5$), 47.8 (N***C***$H_2$), 26.8 (***C***$H_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3119, 3085, 2989, 2957, 1700, 1645, 1557, 1530, 1449, 1415, 1371, 1347, 1303, 1231, 1120, 1088, 1029, 978. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [246, 247, 248, 249, 250] ($MH^+$). |

## *N*-Allyl-*N*-(2,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-acetamide X-05



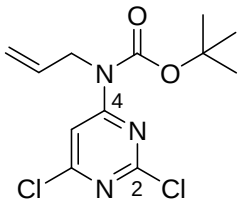
$C_9H_9Cl_2N_3O$
M= 246,1 g.mol$^{-1}$

Distilled acetyl chloride (1.8 mL, 25.7 mmol, 1.5 eq) was slowly added to a stirred colourless solution of **X-02** (3.49 g, 17.1 mmol, 1.0 eq) in 58 mL toluene at room under nitrogen and was then heated to reflux for 3 hours. The reaction being largely incomplete, more acetyl chloride was added (30 mL on a 24 hours period) and the reaction was further refluxed, however the starting material was never totally consumed. The mixture was then carefully poured into a mixture of distilled water and dichloromethane at 0°C and then the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The mixture was separated and the organic phase washed three times with a sodium carbonate solution and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (5.12 g, yellow oil) was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 99:1 to 80:20) to give 2.68 g (10.88 mmol) of **X-05** in **64 % yield** (84% corrected yield) as colourless oil together with 697 mg (3.42 mmol) of unreacted starting material in **20% yield**.

Alternatively a mixture previously prepared of acetic anhydride (1.56 mL, 16.4 mmol, 3.5 eq) and concentrated sulphuric acid (0,5% v/v of acetic acid, 8 µL) was added to **X-02** (955 mg, 4.68 mmol, 1.0 eq) at room temperature under argon. The mixture was stirred and instantaneously became pale yellow. When all starting material was consumed after 20 hours the mixture was slowly poured into a mixture of 30 mL of saturated sodium carbonate solution and 60 mL of dichloromethane and the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (1.04 g, pale yellow oil) was purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane) to give 876 g (3.56 mmol) of **X-05** in **76% yield** as colourless oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.40 ($CH_2Cl_2$ 100)<br>UV very sensitive, yellow orange with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.06 (s, 1H, C$^5$***H***), 5.91 (ddt, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 17.2, 10.3, 4.9 Hz), 5.24 (dtd, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 10.4, 1.6, 0.8 Hz), 5.13 (dtd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.4, 1.7, 0.8 Hz), 4.64 (dt, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 4.8, 1.7 Hz), 2.41 (s, 3H, C***H***$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 172.4 (***C***=O), 162.6 (***C***$^{ar}$), 161.7 (***C***$^{ar}$), 159.0 (***C***$^{ar}$), 132.1 (***C***H=$CH_2$), 117.3 (CH=***C***$H_2$), 111.4 (***C***$^5$), 48.9 (N***C***$H_2$), 26.8 (***C***$H_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3154, 3087, 2985, 1707, 1647, 1551, 1529, 1407, 1370, 1334, 1284, 1254, 1219, 1146, 1034, 978. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [246, 248, 250](MH$^+$). |

**Allyl-(2,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester** **X-06**

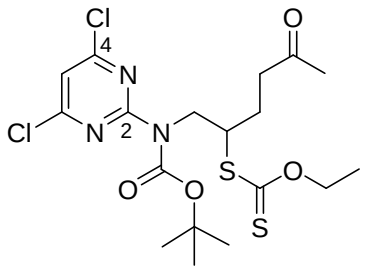


$C_{12}H_{15}Cl_2N_3O_2$
M= 304,2 g.mol$^{-1}$

To a solution of **X-02** (4.36 g, 21.4 mmol, 1.0 eq) in 65 mL dichloromethane under nitrogen were added at room temperature DMAP (2.6 g, 21.4 mmol, 1.0 eq) and di-*tert*-butyl dicarbonate (23.3 g, 107 mmol, 5.0 eq). The mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then refluxed for 10 hours until starting material was totally consumed. The deep amber limpid reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in 150 mL dichloromethane, then washed twice with distilled water. The aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (orange oil) was taken up in dichloromethane and incorporated on silica 8g and then was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 99.5:0.5 to 98.:2) to give 5.01 g (16.5 mmol) of **X-06** in **77% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.46 (PE/$Et_2O$ 95:5);<br>UV sensitive, deep blue with vanillin, blue with anisaldehyde. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.11 (s, 1H, C$^5$***H***), 5.87 (ddt, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 17.0, 10.4, 5.6 Hz), 5.13-5.21, (m, 2H, CH=C***H***$_2$), 4.61 (dt, 2H, NC***H***$_2$, *J* = 5.6, 1.3 Hz), 1.54 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 162.1 (***C***$^{ar}$), 161.9 (***C***$^{ar}$), 158.9 (***C***$^{ar}$), 152.6 (***C***=O), 132.6 (***C***H=$CH_2$), 117.4 (CH=***C***$H_2$), 110.0 (***C***$^5$), 84.0 (***C***($CH_3$)$_3$), 48.1 (N***C***$H_2$), 28.0 (C(***C***$H_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3155, 2980, 1730, 1555, 1527, 1478, 1416, 1353, 1245, 1150, 1058, 980, 932, 919, 903. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [203, 205, 207], [204, 206, 208], [248, 250, 252], [304, 306, 308]($MH^+$). |

**Dithiocarbonic acid (1-{[tert-butoxycarbonyl-(4-chloro-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-2-yl)-amino]-methyl}-4-oxo-pentyl) ester ethyl ester** **X-07**

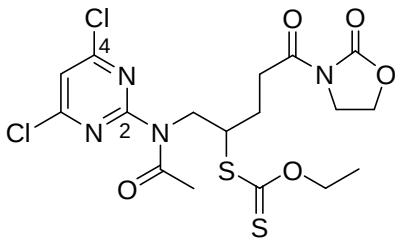


$C_{18}H_{25}Cl_2N_3O_4S_2$
M= 482,4 g.mol$^{-1}$

The compound **X-03** (1.184 mg, 3.89 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid ethyl ester (2-oxo-propyl) ester **Xa1** (1.04 g, 5.84 mmol, 1.5 eq) were dissolved in 4 mL 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 after 0.4 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (amber paste) was taken up in dichloromethane and incorporated in 3 g silica, then was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 98:2 to 80:20) to yield (after drying under nitrogen flux for 6 hours) 1.107 mg (2.30 mmol) of **X-07** in **59% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.27 (PE/$Et_2O$ 80:20);<br>UV very sensitive, deep blue with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.01 (s, 1H, $C^5$***H***), 4.60 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.27 (m, 1H, NC***H***$_2$CH), 4.17 (m, 1H, NCH$_2$C***H***), 4.13 (m, 1H, NC***H***$_2$CH), 2.55-2.75 (m, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.13 (s, 3H, C***H***$_3$C=O), 2.02-2.12 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.80-1.90 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.53 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.38 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.1 (***C***=S), 207.4 (CH$_3$***C***=O), 161.5 (***C***$^4$), 160.0 (***C***$^4$), 152.9 (O=***C***OC(CH$_3$)$_3$), 115.4 (***C***$^5$), 83.3 (***C***(CH$_3$)$_3$), 70.2 (O***C***H$_2$CH$_3$), 50.0 (N***C***H$_2$CH), 49.9 (NCH$_2$***C***H), 40.6 (***C***H$_2$C=O), 30.1 (***C***H$_3$C=O), 28.0 (C(***C***H$_3$)$_3$), 25.5 (***C***H$_2$CH$_2$C=O), 13.8 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2978, 2929, 2858, 1723, 1557, 1529, 1450, 1420, 1390, 1366, 1329, 1243, 1227, 1151, 1106, 1052. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [376, 378, 400], [377, 379, 401], [427, 429, 431], [482, 484, 486] ($MH^+$), 499 ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid [1-{[acetyl-(4,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-amino]-methyl}-4-oxo-4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-butyl] ester ethyl ester** **X-09**

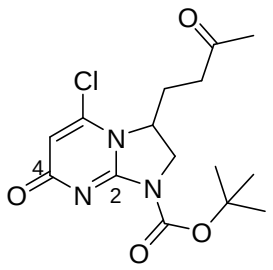


$C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_5S_2$
M= 495,4 g.mol$^{-1}$

The compound **X-04** (404 mg, 1.64 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid ethyl ester [2-oxo-2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-ethyl] ester **Xa6** (410 mg, 1.64 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 2 mL ethyl acetate 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 after 0.4 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (amber paste) was taken up in dichloromethane and incorporated in 3 g silica, then was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 90:10 to 10:90) to yield (after drying under nitrogen flux for 6 hours) 455 mg (0.92 mmol) of **X-9** in **56% yield** as white solid together with 74 mg (0.30 mmol) of unreacted starting material in **18% yield** and with 61 mg (0.17 mmol) of cyclization product **X-12** in **11% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.39 (PE/AcOEt 60:40);<br>UV very sensitive, deep orange with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.07 (s, 1H, C$^5$***H***), 4.60 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.47 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 14.0, 8.9 Hz), 4.39 (t, 2H, OC***H***$_2$CH$_2$N, *J* = 8.1 Hz), 4.34 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 14.1, 6.2 Hz), 4.18 (m, 1H, NCH$_2$C***H***), 3.99 (t, 2H, OCH$_2$C***H***$_2$N, *J* = 8.1 Hz), 3.11 (m, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.51 (s, 3H, C***H***$_3$C=O), 2.14 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.97 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.40 (t, 3H, OCH$_2$C***H***$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.1 (***C***=S), 172.42 (CH$_2$***C***=O), 172.35 (CH$_3$***C***=O), 161.7 (***C***$^4$), 160.0 (***C***$^4$), 153.5 (O***C***=O), 115.7 (***C***$^5$), 70.3 (O***C***H$_2$CH$_3$), 62.1 (O***C***H$_2$CH$_2$N), 49.3 (N***C***H$_2$CH), 48.2 (NCH$_2$***C***H), 42.6 (OCH$_2$***C***H$_2$N), 32.5 (***C***H$_2$C=O), 26.43 (***C***H$_3$C=O), 26.37 (***C***H$_2$CH$_2$C=O), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2988, 2922, 1792, 1704, 1556, 1532, 1447, 1422, 1384, 1224, 1108, 1050, 1005. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [436, 438, 440], [495, 497, 499](MH$^+$), [512, 514, 516](MNH$_4^+$). |

**7-Chloro-5-oxo-3-(3-oxo-butyl)-2,3-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*a*] pyrimidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester** **X-10**

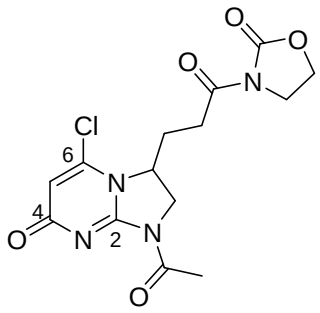


$C_{15}H_{20}ClN_3O_4$
M= 341,8 g.mol$^{-1}$

The compound **X-07** (216 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 3 mL 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 after 2.6 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 5 mL of cold acetonitrile were added to the obtained amber residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The oily residue obtained was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 90:10 to 40:60) to give 50 mg of **X-10** in **33% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R*$_f$** | 0.20 (PE/AcOEt 40:60);<br>UV sensitive, pale blue with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 6.09 (s, 1H, C$^5$***H***), 4.57 (dtd, 1H, NCH$_2$C***H***N, *J* = 9.3, 6.3, 3.3 Hz), 4.03 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 11.0, 9.5 Hz), 3.80(dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 11.0, 3.2 Hz), 2.54 (m, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.15 (s, 3H, C***H***$_3$C=O), 2.0-2.16 (m, 2H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.54 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 206.8 (CH$_3$***C***=O), 159.9 (***C***$^4$), 159.8 (***C***$^4$), 150.9 (O=***C***OC(CH$_3$)$_3$), 148.6 (***C***$^6$***=O***), 107.0 (***C***$^5$), 84.7 (***C***(CH$_3$)$_3$), 52.0 (NCH$_2$***C***HN), 49.6 (N***C***H$_2$CHN), 38.6 (***C***H$_2$C=O), 29.9 (***C***H$_3$C=O), 28.0 (C(***C***H$_3$)$_3$), 27.3 (***C***H$_2$CH$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2979, 1725, 1689, 1590, 1536, 1435, 1369, 1322, 1253, 1155, 1055, 984, 950. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [242, 244, 246], [243, 245, 247], [286, 288, 290], [287, 289, 291], [342, 344, 346](MH$^+$), [343, 345, 347](MH$^+$). |

**1-Acetyl-7-chloro-3-[3-oxo-3-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-propyl]-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5-one** **X-12**

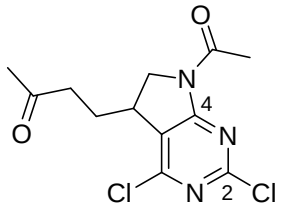


$C_{14}H_{15}ClN_4O_5$
M= 354,7 g.mol$^{-1}$

The compound **X-09** (440 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 6 mL ethyl acetate and the solution was refluxed for 15 min under argon. Collidine (23 µL, 0.18 mmol, 0.2 eq) was added to the mixture. 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 after 3.0 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 8 mL of cold acetonitrile were added to the amber residue obtained and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The oily residue obtained was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 60:40 to 0:100) to give 130 mg of **X-12** in **41% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.10 (PE/AcOEt 40:60);<br>UV sensitive, orange/red with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 6.11 (s, 1H, C$^5$***H***), 4.69 (m, 1H, NCH$_2$C***H***N), 4.42 (t, 2H, OC***H***$_2$CH$_2$N, *J* = 8.1 Hz), 4.03 (m, 2H, NC***H***$_2$CH), 3.98 (t, 2H, OCH$_2$C***H***$_2$N, *J* = 8.1 Hz), 3.00 (m, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.65 (s, 3H, C***H***$_3$C=O), 2.33 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 2.12 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 171.5 (CH$_2$***C***=O), 169.7 (CH$_3$***C***=O), 159.7 (***C***$^4$), 158.7 (***C***$^4$), 153.6 (O***C***=O), 150.6 (***C***$^6$***=O***), 107.0 (***C***$^5$), 62.3 (O***C***H$_2$CH$_2$N), 51.7 (NCH$_2$***C***HN), 48.0 (N***C***H$_2$CHN), 42.5 (OCH$_2$***C***H$_2$N), 30.6 (***C***H$_2$C=O), 27.5 (***C***H$_2$CH$_2$C=O), 25.0 (***C***H$_3$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2925, 1790, 1699, 1593, 1540, 1479, 1438, 1380, 1345, 1302, 1228, 1115, 1061. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [355, 357, 359] (MH$^+$). |

**4-(7-Acetyl-2,4-dichloro-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-butan-2-one** **X-14**

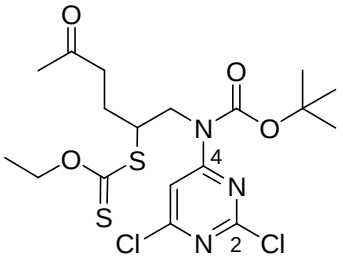


$C_{12}H_{13}Cl_2N_3O_2$
M= 302,2 g.mol$^{-1}$

The compound **X-05** (271 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid ethyl ester (2-oxo-propyl) ester **Xa1** (196 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 1.1 mL 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, however it appeared that DLP was consumed by the addition product to yield the cyclization product. Thus, after 0.4 eq DLP was added by larger additional portions (10% every 50min). When all starting material was consumed after 1.0 eq DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 5 mL of cold acetonitrile were added to the obtained amber residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The resulting crude (amber paste) was taken up in dichloromethane and incorporated in 1 g silica, then was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 95:5 to 20:80) to yield (after drying under nitrogen flux for 6 hours) 68 mg (0.23 mmol) of **X-14** in **20% yield** as viscous yellow oil.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.31 ($Et_2O$ 100);<br>UV sensitive, light brown with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.17 (dd, 1H, NC$\boldsymbol{H}_2$CH, *J* = 12.3, 9.7 Hz,), 3.94 (dd, 1H, NC$\boldsymbol{H}_2$CH, *J* = 12.3, 4.1 Hz,), 3.44 (tt, 1H, NCH$_2$C$\boldsymbol{H}$, *J* = 9.5, 4 Hz,), 2.69 (s, 3H, NC=OC$\boldsymbol{H}_3$), 2.54 (t, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$C=O, *J* = 7.5 Hz,), 2.30 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$CH$_2$C=O), 2.21 (s, 3H, CH$_2$C=OC$\boldsymbol{H}_3$), 1.88-1.78 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$CH$_2$C=O). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 206.8 (CH$_3$($\boldsymbol{C}$=O)CH$_2$), 170.0 (CH$_3$($\boldsymbol{C}$=O)N), 163.9 ($\boldsymbol{C^{ar}}$), 158.9 ($\boldsymbol{C^{ar}}$), 155.7 ($\boldsymbol{C^{ar}}$), 122.5 ($\boldsymbol{C^5}$), 51.7 (N$\boldsymbol{C}$H$_2$CHN), 39.6 (CH$_2$$\boldsymbol{C}$H$_2$C=O), 33.8 (NCH$_2$$\boldsymbol{C}$H), 30.0 ($\boldsymbol{C}$H$_3$(C=O)CH$_2$), 26.3 ($\boldsymbol{C}$H$_2$CH$_2$C=O), 25.5 ($\boldsymbol{C}$H$_3$(C=O)N). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3155, 2928, 1816, 1794, 1719, 1693, 1590. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [302, 304, 306] (MH$^+$), [303, 305, 307] (MH$^+$). |
| **HRMS** (EI+) | Calculated. for $C_{12}H_{13}Cl_2N_3O_2$: 301.0385 Found: 301.0388 |

**Dithiocarbonic acid (1-{[*tert*-butoxycarbonyl-(2,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-amino]-methyl}-4-oxo-pentyl) ester ethyl ester** **X-15**

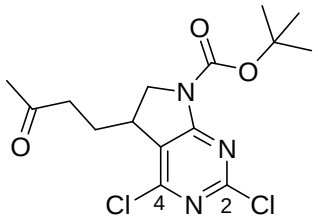


$C_{18}H_{25}Cl_2N_3O_4S_2$
M= 482,4 g.mol$^{-1}$

The compound **X-06** (335 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq) and dithiocarbonic acid ethyl ester (2-oxo-propyl) ester **Xa1** (196 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 1.1 mL 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 after 0.14 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (amber paste) was taken up in dichloromethane and incorporated in 2 g silica, then was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 99:1 to 90:10) to yield (after drying under nitrogen flux for 2 hours) 426 mg (0.88 mmol) of **X-15** in **80% yield** as pale yellow oil.

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.21 (PE/$Et_2O$ 80:20);<br>UV sensitive, deep blue with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.04 (s, 1H, $C^5\boldsymbol{H}$), 4.50-4.65 (m, 2H, $OC\boldsymbol{H}_2CH_3$), 4.40 (dd, 1H, $NC\boldsymbol{H}_2CH$, *J* = 15.7, 11.1 Hz), 4.14-4.26 (m, 2H, $NC\boldsymbol{H}_2CH$ & $NCH_2C\boldsymbol{H}$), 2.68 (t, 2H, $C\boldsymbol{H}_2C{=}O$, *J* = 7.4 Hz), 2.15 (s, 3H, $C\boldsymbol{H}_3C{=}O$), 2.01-2.13 (m, 1H, $C\boldsymbol{H}_2CH_2C{=}O$), 1.84 (dt, 1H, $C\boldsymbol{H}_2CH_2C{=}O$, *J* = 14.7, 7.6 Hz), 1.58 (s, 9H, $C(C\boldsymbol{H}_3)_3$), 1.35 (t, 3H, $OCH_2C\boldsymbol{H}_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.5 ($\boldsymbol{C}$=S), 207.4 ($CH_3\boldsymbol{C}$=O), 162.3 ($\boldsymbol{C}^{ar}$), 162.1 ($\boldsymbol{C}^{ar}$), 158.7 ($\boldsymbol{C}^{ar}$), 152.3 ($O{=}\boldsymbol{C}OC(CH_3)_3$), 110.4 ($\boldsymbol{C}^5$), 84.8 ($\boldsymbol{C}(CH_3)_3$), 70.4 ($O\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 53.5 ($NCH_2\boldsymbol{C}H$), 50.0 ($N\boldsymbol{C}H_2CH$), 40.5 ($\boldsymbol{C}H_2C{=}O$), 30.1 ($\boldsymbol{C}H_3C{=}O$), 28.0 ($C(\boldsymbol{C}H_3)_3$), 26.0 ($\boldsymbol{C}H_2CH_2C{=}O$), 13.8 ($OCH_2\boldsymbol{C}H_3$). |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [382, 384], [383, 385], [426, 428], [427, 429], [482, 484, 486] ($MH^+$), [483, 485]($MH^+$). |

**2,4-Dichloro-5-(3-oxo-butyl)-5,6-dihydro-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-7-carboxylic acid *tert*-butyl ester** **X-16**

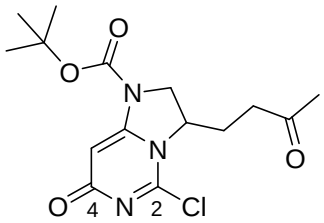


$C_{15}H_{19}Cl_2N_3O_3$
M= 360,2 g.mol$^{-1}$

The compound **X-15** (416 mg, 0.86 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 7 mL 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 after 4.0 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 5 mL of cold acetonitrile were added to the obtained amber residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 3 hours. The oily residue obtained was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate) to give 47 mg of **X-16** in 15% yield as viscous yellow oil along with **X-18** in 51% yield**.**

| | |
|---|---|
| $\boldsymbol{R_f}$ | 0.35 (PE/$Et_2O$ 40:60);<br>UV sensitive, yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 4.13 (dd, 1H, NC$\boldsymbol{H}_2$CH, *J* = 9.6, 11.2 Hz,), 3.80 (dd, 1H, NC$\boldsymbol{H}_2$CH, *J* = 4.0, 11.6 Hz,), 3.45 (m, 1H, NCH$_2$C$\boldsymbol{H}$), 2.39 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$C=O), 2.16-2.25 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$CH$_2$C=O), 2.22 (s, 3H, CH$_2$C=OC$\boldsymbol{H}_3$), 1.90-2.00 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$CH$_2$C=O), 1.61 (s, 9H, C(C$\boldsymbol{H}_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 207.0 (CH$_3$($\boldsymbol{C}$=O)CH$_2$), 179.1 ($\boldsymbol{C}^{ar}$), 165.0 ($\boldsymbol{C}^{ar}$), 160.0 ($\boldsymbol{C}^{ar}$), 155.1 ($\boldsymbol{C}^{ar}$), 149.6 ($\boldsymbol{C}^{ar}$), 121.3 ($\boldsymbol{C}^{5}$), 84.0 ($\boldsymbol{C}$(CH$_3$)$_3$), 52.8 (N$\boldsymbol{C}$H$_2$CH), 39.6 (CH$_2\boldsymbol{C}$H$_2$C=O), 34.0 (NCH$_2\boldsymbol{C}$H), 30.0 ($\boldsymbol{C}$H$_3$(C=O)CH$_2$), 26.4 ($\boldsymbol{C}$H$_2$CH$_2$C=O). |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [260, 262], [261, 263], [304, 306], [305, 307], [360, 362] (MH$^+$), [361, 363] (MH+). |

**7-Chloro-5-oxo-3-(3-oxo-butyl)-2,3-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*c*] pyrimidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester** **X-18**

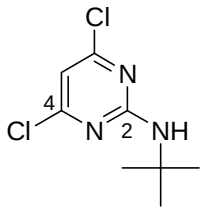


$C_{15}H_{20}ClN_3O_4$
M= 341,8 g.mol$^{-1}$

The compound **X-18** (149 mg, 0.44 mmol) was obtained in 51% yield as viscous yellow oil along with **X-16** in 9% yield.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.18 (Tol/AcOEt 20:80);<br>UV weakly sensitive, deep yellow with vanillin |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 5.91 (s, 1H, C$^5$***H***=C), 4.50 (m, 1H, NC***H***$CH_2$), 3.97 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 9.2, 11.2 Hz), 3.74 (dd, 1H, NC***H***$_2$CH, *J* = 2.8, 10.8 Hz), 2.46-2.58 (m, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.15 (s, 3H, C=OC***H***$_3$), 1.90-2.16 (m, 2H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 1.56 (s, 9H, (C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 207.2 (CH$_3$***C***=O), 165.8 (***C***$^{ar}$), 150.0 (***C***$^{ar}$), 149.8 (***C***$^{ar}$), 148.8 (***C***$^{ar}$), 85.0 (br, ***C***$^5$H), 83.1 (C(***C***H$_3$)$_3$), 53.2 (N***C***HCH$_2$), 50.6 (NCH***C***H$_2$), 38.7 (CH$_2$***C***H$_2$C=O), 30.0 (***C***H$_3$C=O), 28.1 (C(***C***H$_3$)$_3$), 27.2 (***C***H$_2$CH$_2$C=O). |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [242, 244], [243, 245], [286, 288], [287, 289], [342, 344] (MH$^+$), [343, 345] (MH+). |

## *tert*-Butyl-(4,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-amine X-19



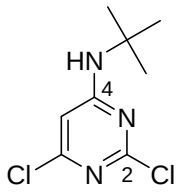

$C_8H_{11}Cl_2N_3$
M= 220,1 g.mol$^{-1}$

*Tert*-butylamine (1.37 mL, 13.1 mmol, 2.4 eq) was slowly added to a stirred colourless solution of trichloropyrimidine (0.63 mL, 1.0g, 5.45 mmol, 1.0 eq) in 22 mL (0.25M) ethanol at 0°C under nitrogen. When the addition was over, the reaction mixture was further stirred at room temperature for 5 days until starting material was totally consumed. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was taken up in dichloromethane. The mixture was washed once with distilled water and once with saturated carbonate solution. The organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (2.8g, white solid) was taken up in dichloromethane and incorporated in 1.7 g silica, then purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 99:5 to 90:10 to 50:50) to give 530 mg (2.41 mmol) of **X-19** in **44% yield** as viscous white oil (solid under 10°C) together with 540 mg (2.45 mmol) of **X-20** in **45% yield** as white solid.

Alternatively *tert*-butylamine (2.52 mL, 24.0 mmol, 2.2 eq) was slowly added to a stirred colourless solution of trichloropyrimidine (1.25 mL, 2.0g, 10.9 mmol, 1.0 eq) in 22 mL (0.5M) ethanol at 0°C under nitrogen. When the addition was over, the reaction mixture was heated at 40°C for 20 hours until starting material was totally consumed. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was taken up in dichloromethane. The mixture was washed once with distilled water and once with saturated carbonate solution. The organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (3.1g, white solid) was taken up in dichloromethane and incorporated in 3 g silica, then purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether 99:5 to 90:10 to 50:50) to give 419 mg (1.90 mmol) of **X-19** in **17% yield** as white oil (solid under 10°C) together with 1.92g (8.72 mmol) of **X-20** in **80% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.54 (PE/$Et_2O$ 90:10);<br>UV sensitive, deep yellow with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 6.54 (s, 1H, C$^5$**H**), 5.38 (br, 1H, N**H**), 1.41 (s, 9H, C(C**H**$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 00 MHz) | 160.9 (**C**$^4$/**C**$^6$), 108.5 (**C**$^5$), 51.2 (**C**(CH$_3$)$_3$), 28.6 (C(**C**H$_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3433, 2970, 1563, 1544, 1521, 1434, 1215, 1098, 1035. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [220, 222, 224] ($M^+$), [221, 223, 225] ($MH^+$). |

## ***tert*-Butyl-(2,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-amine** **X-20**



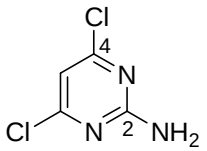

$C_8H_{11}Cl_2N_3$
M= 220,1 g.mol$^{-1}$

The compound **X-20** (540 mg, 2.45 mmol) was obtained in **45% yield** as white solid along with **X-19** in **44% yield**.

Alternatively the compound **X-20** (1.92 mg, 8.72 mmol) was obtained in **80% yield** as white solid along with **X-19** in **17% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R*$_f$** | 0.11 (PE/$Et_2O$ 90:10);<br>UV sensitive, deep yellow with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 6.27 (s, 0.8H, C$^5$**H**), 5.98 (s, 0.2H C**H**), 5.28 (br, 0.8H, N**H**), 4.92 (br, 0.2H, N**H**) 1.43 (s, 9H, C(C**H**$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 163.4 (**C**$^6$), 159.6(**C**$^4$), 102.2 (br, **C**$^5$), 52.5 (br, **C**($CH_3$)$_3$), 29.2 (C(**C**H$_3$)$_3$), 28.9 (C(**C**H$_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3438, 2973, 1572, 1490, 1427, 1340, 1269, 1216, 1190, 1120, 1021. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [220, 222, 224] ($M^+$), [221, 223, 225] ($MH^+$). |

## 4,6-Dichloro-pyrimidin-2-ylamine X-23

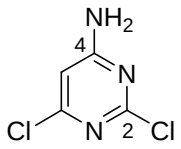



$C_4H_3Cl_2N_3$
M= 164,0 g.mol$^{-1}$

A 28% w/w aqueous ammonia solution (834 µL, 6.0 mmol, 2.2 eq) was slowly added to an colourless stirred solution of trichloropyrimidine (313 µL, 500 mg, 2.7 mmol, 1.0 eq) in 15 mL ethanol (0.2M) at 0°C under nitrogen. After 30 minutes at 0°C, the reaction was further stirred at room temperature until all starting material was consumed. The reaction mixture was poured in a mixture of 30 mL distilled water and 100 mL dichloromethane. The phases were separated then the aqueous phase was extracted three times with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (white solid, 460 mg) was taken up in dichloromethane and incorporated on 900 mg silica, then was purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane-ethyl acetate 100:0 then 98:2 to yield 1820 mg (1.11 mmol) of **X-23** in **41 % yield** as white solid together with 200 mg (1.22 mmol) of **X-24** in **45% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.18 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV sensitive, light yellow with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>(MeOD, 400 MHz) | 6.61 (s, 0.4H, C$^5$**H**), 4.81 (s, 2H, N**H**$_2$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>(MeOD, 400 MHz) | 163.2 (**C**$^4$), 109.3 (**C**$^5$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, Nujol) | 3385, 3319, 3115, 2922, 2855, 1665, 1526, 1460, 1374, 1242, 1144, 1042, 1008, 816, 119. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [164, 166, 168] (M$^+$), [165, 167, 169] (MH$^+$). |

## 2,6-Dichloro-pyrimidin-4-ylamine X-24

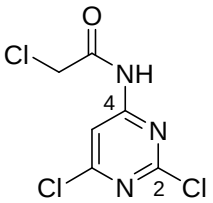



$C_4H_3Cl_2N_3$
M= 164,0 g.mol$^{-1}$

The compound **X-24** (200 mg, 1.22 mmol) was obtained in **45% yield** as white solid along with **X-23** in **41% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.09 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV sensitive, deep yellow with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>(MeOD, 400 MHz) | 6.35 (s, 0.4H, C$^5$**H**), 4.80 (s, 2H, N**H**$_2$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>(MeOD, 400 MHz) | 170.2 (**C**$^4$), 162.7 (**C**$^6$), 105.3 (**C**$^5$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, Nujol) | 3340, 3306, 3177, 2922, 2855, 1653, 1578, 1527, 1460, 1377, 1265, 1115, 990, 828. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [164, 166, 168] ($M^+$), [165, 167, 169] ($MH^+$). |

## 2-Chloro-N-(2,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-acetamide X-25

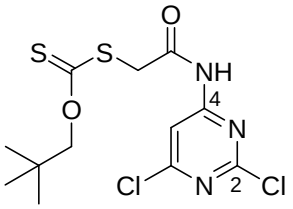



$C_6H_4Cl_3N_3O$
M= 240,5 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (130 µL, 1.63 mmol, 2.0 eq) was added to a stirred colourless solution of **X-23** (134 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq) and of 4-dimethylaminopyridine (100 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq) in 2.7 mL dichloromethane at room under nitrogen and was then heated to reflux for 4 hours. More chloroacetyl chloride (80 µL, 1.0 mmol, 1.2 eq) were added and the reaction mixture was heated for 4 hours. The mixture was then carefully poured into a mixture of distilled water and dichloromethane at 0°C, then the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The mixture was separated and the organic phase washed twice with a saturated sodium carbonate solution and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (solid, 230 mg) was incorporated on 300 mg silica and was then purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-dichloromethane 60:40) to give (after drying under nitrogen flux for 6 hours) 94 mg (0.39 mmol) of **X-25** in **48% yield** (76% corrected yield) as white solid together with 37 mg (0.23 mmol) of unreacted starting material in **28% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.32 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV sensitive, yellow orange with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.96 (br, 1H, N**H**), 8.18 (s, 1H, C$^5$**H**), 4.23 (s, 2H, C**H**$_2$Cl). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 165.4(***C***=O), 164.0 (***C***$^{ar}$), 159.7 (***C***$^{ar}$), 158.6 (***C***$^{ar}$), 108.1 (***C***$^5$), 42.6 (***C***H$_2$Cl). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3381, 1725, 1567, 1547, 1499, 1337, 1257, 1229, 1113. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [240, 242, 244] ($M^+$), [241, 243, 245] ($MH^+$), [257, 259, 261] ($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid [(2,6-dichloro-pyrimidin-4-ylcarbamoyl)-methyl] ester (2,2-dimethyl-propyl) ester** **X-26**

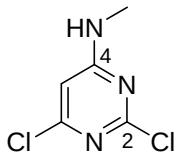


$C_{12}H_{15}Cl_2N_3O_2S_2$
M= 368,3 g.mol$^{-1}$

To a solution of **X-25** (95 mg, 0.395 mmol) in 1 mL acetone at 0°C under argon was added sodium *O*-neopentyl xanthate (81 mg, 0.44 mmol, 1.5 eq) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, the resulting mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*, taken in dichloromethane and washed twice times with distilled water, the combined aqueous phase was then extracted with dichloromethane. The combined organic phase was then dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue (dark green oil) was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–dichloromethane, 70:30 to 50:50) to give (after drying 12 hours under nitrogen flux) 133 mg (0.36 mmol) of **X-26** in **91% yield** as pale yellow solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.48 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV very sensitive, deep green brown with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.97 (s, 1H, N***H***), 8.22 (s, 1H, C$^5$***H***), 4.36 (s, 2H, OC***H***$_2$), 4.10 (s, 2H, C***H***$_2$C=O), 1.07 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 212.8 (***C***=S), 166.9 (***C***=O), 163.7 (***C***$^{ar}$), 169.6 (***C***$^{ar}$), 159.0 (***C***$^{ar}$), 108.1 (***C***$^5$), 85.4 (O***C***H$_2$), 40.1 (***C***H$_2$C=O), 31.9 (***C***(CH$_{3)3}$), 26.5 (C(***C***H$_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2964, 1723, 1548, 1496, 1369, 1337, 1228, 1115, 1063, 998, 978. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [368, 370, 372](MH$^+$), [369, 371, 373](MH$^+$). |

## (4,6-Dichloro-pyrimidin-2-yl)-methyl-amine X-28

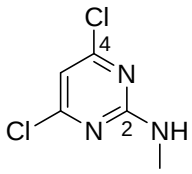



$C_5H_5Cl_2N_3$
M= 178,0 g.mol$^{-1}$

A 40% w/w aqueous methylamine solution (11.25 mL, 129.8 mmol, 2.8 eq) was slowly added to an colourless stirred solution of trichloropyrimidine (5.33 mL, 8.50 g, 46.3 mmol, 1.0 eq) in 310 mL ethanol (0.15M) at 0°C under nitrogen. After 10 minutes a white solid appeared. The reaction was further stirred at room temperature for 12 hours until all starting material was consumed, then concentrated *in vacuo*. The white solid residue was taken up in 250 mL of a solution dichloromethane/ethyl acetate 1:1. The mixture was washed twice with distilled water, then the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and reduced to half volume *in vacuo*. 10 g silica were added to the solution and the resulting mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude incorporated on silica was then purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-dichloromethane 60:40 to 40:60 then 0:100 to yield 4.68 g (26.2 mmol) of **X-28** in **57% yield** as dense white solid white crystalline solid together with **X-29** in **42 % yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.40 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV sensitive, bright yellow with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 6.63 (s, 1H, C$^5$**H**), 6.20 (br, 1H, N**H**), 3.07 (d, 3H, C**H**$_3$, *J* = 5.0 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 162.3 (**C**$^2$/**C**$^4$), 108.6 (**C**$^5$), 28.5 (**C**H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3460, 3293, 1576, 1529, 1444, 1399, 1249, 1096. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [178, 180, 182] ($M^+$), [179, 181, 183] ($MH^+$). |

## (2,6-Dichloro-pyrimidin-4-yl)-methyl-amine X-29

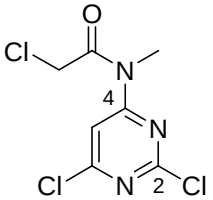



$C_5H_5Cl_2N_3$
M= 178,0 g.mol$^{-1}$

The compound **X-29** (3.475 g, 19.5 mmol) was obtained in **42% yield** as white solid along with **X-28** in **57% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.27 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV sensitive, light beige with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 6.28 (s, 1H, C$^5$**H**), 6.03 (br, 0.6H, N**H**), 5.11 (br, 0.4H, N**H**), 2.97 (br, 3H, C**H**$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) (DMSO, 400 MHz) | 165.2 (**C**$^6$), 164.5 (**C**$^6$), 159.1 (**C**$^4$), 156.5 (**C**$^4$), 102.6 (**C**$^5$), 98.5 (**C**$^5$), 28.1 (**C**H$_3$), 27.3 (**C**H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 3442, 3265, 2943, 1585, 1432, 1369, 1272, 1227, 1149, 1124. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [178, 180, 182] ($M^+$), [179, 181, 183] ($MH^+$). |

## 2-Chloro-N-(2,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-N-methyl-acetamide X-30

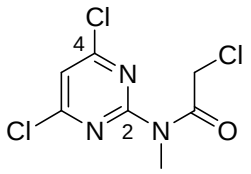


$C_7H_6Cl_3N_3O$
M= 254,5 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (4.0 mL, 49.4 mmol, 4.0 eq) was slowly added to a stirred colourless solution of **X-28** (2.20 g, 12.4 mmol, 1.0 eq) and of 4-dimethylaminopyridine (1.510 g, 12.4 mmol, 1.0 eq) in 41 mL dichloromethane at room under nitrogen and was then heated to reflux for 4 hours. More chloroacetyl chloride (2.0 mL, 24.7 mmol, 2.0 eq) were added and the reaction mixture was heated for 4 hours until all the starting material was totally consumed. The mixture was then carefully poured into a mixture of distilled water and dichloromethane at 0°C, then the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The mixture was separated and the organic phase washed twice with a saturated sodium carbonate solution and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-dichloromethane 50:50) to give 1.928 g (7.58 mmol) of **X-30** in **61 % yield** as yellow green oil.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.40 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV sensitive, deep yellow with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.73 (s, 1H, C$^5$**H**), 4.52 (s, 2H, C**H**$_2$Cl), 3.53 (s, 3H, NC**H**$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 168.3 (**C**=O), 163.0 (**C**$^6$), 162.1 (**C**$^6$), 159.1 (**C**$^4$), 110.4 (**C**$^5$), 44.5 (**C**H$_2$Cl), 34.0 (N**C**H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2948, 1732, 1586, 1430, 1369, 1270, 1222, 1149, 1121. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [178, 180, 182], [218, 220, 222, 224], [254, 256, 258, 260] ($M^+$), [255, 257, 259, 261] ($MH^+$). |

## 2-Chloro-N-(4,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-N-methyl-acetamide X-31

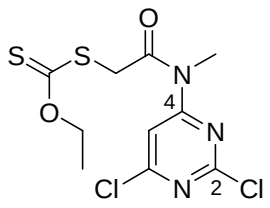



$C_7H_6Cl_3N_3O$
M= 254,5 g.mol$^{-1}$

Chloroacetyl chloride (630 µL, 7.92 mmol, 3.0 eq) was slowly added to a stirred colourless solution of **X-29** (470 mg, 2.64 mmol, 1.0 eq) and of dimethylaniline (960 mg, 7.92 mmol, 3.0 eq) in 26 mL dichloroethane at room under nitrogen and was then heated to reflux for 9 hours until all the starting material was totally consumed. The mixture was then carefully poured into a mixture of distilled water and dichloromethane at 0°C, then the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The mixture was separated and the organic phase washed twice with a saturated sodium carbonate solution and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered, treated with carbon black, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was taken up in dichloromethane and incorporated in 3 g silica, then purified by flash chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 99.5:0.5 to 98:2) to give 556 mg (2.19 mmol) of **X-31** in **83 % yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.46 (PE/AcOEt 90:10);<br>UV sensitive, deep yellow with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.11 (s, 1H, C$^5$**H**), 4.84 (s, 2H, C**H**$_2$Cl), 3.55 (s, 3H, NC**H**$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 168.9 (**C**=O), 162.0 (**C**$^4$/C$^6$), 159.2 (**C**$^4$/**C**$^6$), 115.6 (**C**$^5$), 46.5 (**C**H$_2$Cl), 33.8 (N**C**H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 1696, 1555, 1535, 1450, 1388, 1311, 1252, 1219, 1165, 1104, 1054. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [218, 220, 222], [254, 256, 258, 260] ($M^+$), [255, 257, 259, 261] ($MH^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(2,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-methyl-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **X-32**

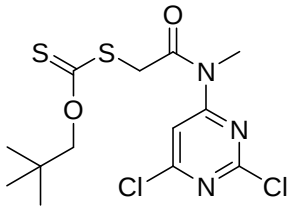


$C_{10}H_{11}Cl_2N_3O_2S_2$
M= 340,3 g.mol$^{-1}$

To a solution of **X-30** (110 mg, 0.43 mmol) in 1.5 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (76 mg, 0.48 mmol, 1.1 eq) in 4 parts over 20 min and the reaction mixture was further stirred at 0°C for 30 minutes. After consumption of all the starting material, the resulting mixture was filtered, the solid was washed with cold acetone and the combined liquid phase was concentrated *in vacuo*, taken in ethyl acetate and washed once with distilled water and once with brine. The organic phase was then dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 98:2 to 90:10) to give 92 mg (0.27 mmol) of **X-32** in **63% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.20 (PE/AcOEt 90:10);<br>UV very sensitive, blue grey with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.81 (s, 1H, C$^5$**H**), 4.63 (q, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.40 (s, 2H, C**H**$_2$), 3.59 (s, 3H, NC**H**$_3$), 1.41 (t, 3H, OCH$_2$C**H**$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, '00 MHz) | 213.1 (**C**=S), 169.0 (**C**=O), 162.8 (**C**$^6$), 162.2 (**C**$^6$), 159.0 (**C**$^4$), 110.7 (**C**$^5$), 71.1 (O**C**H$_2$CH$_3$), 42.3 (**C**H$_2$), 34.1 (N**C**H$_3$), 13.8 (OCH$_2$**C**H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CCl_4$) | 2988, 1707, 1552, 1532, 1467, 1399, 1333, 1230, 1114, 1050. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [340, 342, 344] (M$^+$), [341, 343, 345] (MH$^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(2,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-methyl-carbamoyl]-methyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester** **X-33**

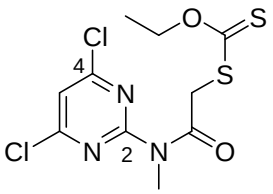


$C_{13}H_{17}Cl_2N_3O_2S_2$
M= 382,3 g.mol$^{-1}$

To a solution of **X-30** (780 mg, 3.06 mmol) in 6 mL acetone at room temperature under argon was added sodium *O*-neopentyl xanthate (628 mg, 3.37 mmol, 1.1 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. As the reaction was incomplete, more sodium *O*-neopentyl xanthate was added (80 mg each hour for three hours) until all the starting material was consumed. The resulting mixture was filtered and the solid was washed with cold acetone. The combined liquid phase was concentrated *in vacuo*. The residue (orange red oil) was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 90:10 to 80:20) to give (after drying 2 hours under nitrogen flux) 1.06 g (2.78 mmol) of **X-33** in **91% yield** as yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.45 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV very sensitive, deep grey with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.84 (s, 1H, C$^5$**H**), 4.45 (s, 2H, OC**H**$_2$C(CH$_3$)$_3$), 4.27 (s, 2H, C**H**$_2$), 3.63 (s, 3H, NC**H**$_3$), 1.03 (s, 9H, OCH$_2$C(C**H**$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.4 (***C***=S), 168.9 (***C***=O), 162.8 (**C**$^4$/**C**$^6$), 162.2 (**C**$^4$/**C**$^6$), 159.0 (**C**$^4$/**C**$^6$), 110.7 (**C**$^5$), 84.3 (O**C**H$_2$C(CH$_3$)$_3$), 42.2 (**C**H$_2$), 34.1 (N**C**H$_3$), 31.9 (OCH$_2$**C**(CH$_3$)$_3$), 26.6 (OCH$_2$C(**C**H$_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2963, 1706, 1552, 1532, 1471, 1399, 1365, 1333, 1270, 1231, 1123, 1062. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [382, 384, 386](MH$^+$), [383, 385, 387](MH$^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(4,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-methyl-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester** **X-34**

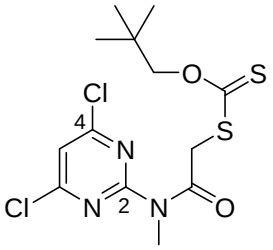


$C_{10}H_{11}Cl_2N_3O_2S_2$
M= 340,3 g.mol$^{-1}$

To a solution of **X-31** (556 mg, 2.19 mmol) in 4.5 mL acetone at 0°C under argon was added potassium *O*-ethyl xanthate (386 mg, 2.41 mmol, 1.1 eq) in 4 parts over 20 min and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. After consumption of all the starting material, the resulting mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in dichloromethane and washed twice with distilled water. The combined aqueous phase was then extracted with dichloromethane. The combined organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue (yellow solid) was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 99:1 to 90:10) to give 262 mg (0.77 mmol) of **X-34** in **35% yield** as white solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.37 (PE/AcOEt 90:10);<br>UV very sensitive, blue grey with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.1 (s, 1H, C$^5$**H**), 4.64 (s, 2H, C**H**$_2$), 4.62 (q, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.52 (s, 3H, NC**H**$_3$), 1.41 (t, 3H, OCH$_2$C**H**$_3$, *J* = 7.1 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 213.4 (**C**=S), 169.6 (**C**=O), 161.9 (**C**$^4$), 115.4 (**C**$^5$), 70.5 (O**C**H$_2$CH$_3$), 43.3 (**C**H$_2$), 33.6 (N**C**H$_3$), 13.8 (OCH$_2$**C**H$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3460, 2987, 2954, 1698, 1556, 1532, 1447, 1388, 1300, 1227, 1102, 1046. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [340, 342, 344] (M$^+$), [341, 343, 345] (MH$^+$). |

**Dithiocarbonic acid {[(4,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-methyl-carbamoyl]-methyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester** **X-35**

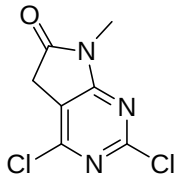


$C_{13}H_{17}Cl_2N_3O_2S_2$
M= 382,3 g.mol$^{-1}$

To a solution of **X-31** (780 mg, 3.06 mmol) in 6 mL acetone at room temperature under argon was added sodium *O*-neopentyl xanthate (628 mg, 3.37 mmol, 1.1 eq) in 6 parts over 1 hour and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. As the reaction was incomplete, more sodium *O*-neopentyl xanthate was added (80 mg each hour for three hours) until all the starting material was consumed. The resulting mixture was filtered and the solid was washed with cold acetone. The combined liquid phase was concentrated *in vacuo*. The residue (orange red oil) was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether–ethyl acetate, 90:10 to 80:20) to give (after drying 2 hours under nitrogen flux) 1.06 g (2.78 mmol) of **X-35** in **91% yield** as yellow oil.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.69 ($CH_2Cl_2$ 100); 0.52 (PE/$CH_2Cl_2$ 90:10);<br>UV very sensitive, blue grey with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 7.10 (s, 1H, C$^5$**H**), 4.64 (s, 2H, OC**H**$_2$C(CH$_3$)$_3$), 4.22 (s, 2H, C**H**$_2$), 3.50 (s, 3H, NC**H**$_3$), 0.99 (s, 9H, OCH$_2$C(C**H**$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 213.5 (**C**=S), 205.3 (**C**=S), 169.5 (**C**=O), 165.1 (**C**$^4$/**C**$^6$), 161.9 (**C**$^4$/**C**$^6$), 161.6 (**C**$^4$/**C**$^6$), 159.5 (**C**$^4$/**C**$^6$), 119.3 (**C**$^5$), 115.5 (**C**$^5$), 84.5 (O**C**H$_2$C(CH$_3$)$_3$), 83.8 (O**C**H$_2$C(CH$_3$)$_3$), 53.5 (**C**H$_2$), 43.0 (**C**H$_2$), 33.7 (N**C**H$_3$), 31.9 (OCH$_2$**C**(CH$_3$)$_3$), 26.6 (OCH$_2$C(**C**H$_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2962, 1696, 1555, 1532, 1452, 1386, 1301, 1228, 1102, 1051. |
| **MS** (CI, NH3) m/z | [382, 384, 386] (M$^+$), [383, 385, 387] (MH$^+$). |

## 2,4-Dichloro-7-methyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-one X-37



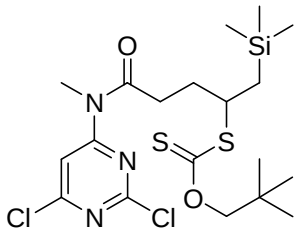
$C_7H_5Cl_2N_3O$
M= 218,0 g.mol$^{-1}$

The compound **X-34** (85 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 1.8 mL ethyl acetate (0.15M) 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 after 1.2 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 2 mL of cold acetonitrile were added to the residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 6 hours. The amber solid residue obtained was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate 93:7 to 85:15) to give 30 mg of **X-37** in **55% yield** as yellow solid. The product can be further purified by recrystallization with heptane:ethyl acetate to yield yellow needles.

Alternatively the compound **X-35** (1.20 g, 3.14 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 21 mL ethyl acetate (0.15M) 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 after 1.7 eq of DLP, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. 8 mL of cold acetonitrile were added to the residue and the mixture was ground for ten minutes at 0°C until a white solid separates. The mixture was filtered, the white solid was washed once with cold acetonitrile and the combined filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under a nitrogen flux for 6 hours. The amber solid residue obtained was purified by flash column chromatography (silica gel, toluene-ethyl acetate 95:5) to give 607 mg of **X-37** in **88% yield** as yellow solid.

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.42 (PE/AcOEt 70:30); 0.24 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV very sensitive, bright yellow with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 400 MHz) | 3.630 (s, 2H, C***H***$_2$), 3.33 (s, 3H, C***H***$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm)<br>($CDCl_3$, 100 MHz) | 172.4 (***C***=O), 167.5 (***C***$^{ar}$), 159.5 (***C***$^{ar}$), 153.1 (***C***$^{ar}$), 113.2 (***C***$^5$), 32.8 (***C***$H_2$), 26.2 (***C***$H_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2927, 2855, 1759, 1708, 1603, 1557, 1499, 1401, 1338, 1294, 1222, 1118, 1075, 961. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [218, 220, 222]($MH^+$), [219, 221, 223]($MH^+$),<br>[235, 237, 239]($MNH_4^+$). |

**Dithiocarbonic acid {3-[(2,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-methyl-carbamoyl]-1-trimethylsilanylmethyl-propyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester** **X-38**

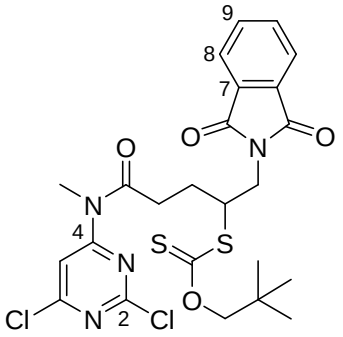


$C_{19}H_{31}Cl_2N_3O_2S_2Si$
M= 496.6 g.mol$^{-1}$

The compound **X-33** (600 mg, 1.57 mmol, 1.0 eq) and allyl-trimethyl-silane (2.99 mL, 2.15 g, 18.8 mmol, 12.0 eq) were dissolved in 1.6 mL ethyl acetate. The solution was heated to reflux under argon and lauroyl peroxide (156 mg, 25 mol% in one part) was then added. After 1 hour, more lauroyl peroxide (62 mg, 10%) was added. When all starting material was consumed after 1 hour, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude (yellow oil, 952 mg) was purified by flash column chromatography (silica gel, toluene/ethyl acetate 99.5:0.5) to yield (after drying under nitrogen flux for 6 hours) 608 mg (1.22 mmol) of **X-38** in **78% yield** as viscous yellow oil and 90 mg (0.24 mmol) of cyclization product **X-37** in 1**5% yield**

| | |
|---|---|
| ***R***$_f$ | 0.56 (Tol/AcOEt 95:5);<br>UV very sensitive, deep blue with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.09 (s, 1H, C$^5$***H***), 4.18-4.31 (m, 2H, OC***H***$_2$), 3.96-4.04 (m, 1H, NCH$_2$C***H***), 3.48 (s, 3H, NC***H***$_3$), 2.71-2.90 (m, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.29 (dddd, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O, *J* = 14.8, 8.5, 6.9, 4.0 Hz), 1.96 (dtd, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O, *J* = 14.3, 8.7, 5.3 Hz), 1.19 (dd, 1H, C***H***$_2$Si, *J* = 14.9, 7.1, Hz), 1.06 (dd, 1H, C***H***$_2$Si, *J* = 14.9, 8.3 Hz), 1.00 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 0.11 (s, 9H, Si(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 215.6 (***C***=S), 173.9 (CH$_2$***C***=O), 163.08 (***C***$^4$/***C***$^6$), 162.98 (***C***$^4$/***C***$^6$), 159.6 (***C***$^4$/***C***$^6$), 112.2 (***C***$^5$), 84.0 (O***C***H$_2$), 48.8 (NCH$_2$***C***H), 34.8/34.5 (***C***H$_2$C=O), 32.96/32.577 (N***C***H$_3$), 27.3 (C(***C***H$_3$)$_3$), 24.5 (***C***(CH$_3$)$_3$), 23.4 (***C***H$_2$CH$_2$C=O), 14.8 (***C***H$_2$Si), 0.02 (Si(***C***H$_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3154, 2961, 1701, 1601, 1556, 1524, 1469, 1400, 1369, 1335, 1274, 1250, 1210, 1094, 1067, 1028, 981. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [260, 262, 264], [261, 263, 265], [332, 334, 336], [333, 335, 337], [382, 384, 386], [383, 385, 387], [496, 498, 500] (MH$^+$), [497, 499, 501] (MH$^+$). |

**Dithiocarbonic acid [3-[(2,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-methyl-carbamoyl]-1-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-propyl] ester (2,2-dimethyl-propyl) ester** **X-39**

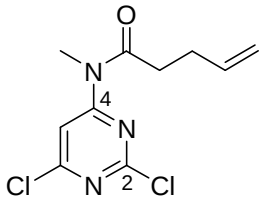


$C_{24}H_{26}Cl_2N_4O_4S_2$
M= 569.5 g.mol$^{-1}$

The compound **X-33** (382 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) and 2-Allyl-isoindole-1,3-dione (374 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq) were dissolved in 5 mL ethyl acetate and the solution was refluxed for 15 min under argon. Lauroyl peroxide (DLP) was then added (25 mol% in one part) to the refluxing solution. When all starting material was consumed after 2 hours, the crude mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was purified by flash column chromatography (silica gel, toluene/ethyl acetate 98:2 to 90:10) to yield (after drying under nitrogen flux for 6 hours) 338 mg (0.58 mmol) of **X-39** in **58% yield** as viscous yellow oil and 82 mg (0.28 mmol) of cyclization product **X-37** in 2**5% yield**.

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.30 (Tol/AcOEt 90:10);<br>UV very sensitive, white yellow with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.02 (s, 1H, C$^5$***H***), 7.81-7.85 (m, 2H, C***H***Phth), 7.73-7.75 (m, 2H, C***H***Phth), 4.25-4.34 (m, 1H, NCH$_2$C***H***), 4.17-4.25 (m, 2H, OC***H***$_2$), 3.93-4.08 (m, 2H, NC***H***$_2$), 3.48 (s, 3H, NC***H***$_3$), 2.77-2.99 (m, 2H, C***H***$_2$C=O), 2.22-2.30 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O), 2.27 (dt, 1H, C***H***$_2$CH$_2$C=O, *J* = 12.2, 7.5 Hz), 0.97 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 213.0 (***C***=S), 173.9 (CH$_2$***C***=O), 168.1 (Phth***C***=O), 162.4 (***C***$^4$/***C***$^6$), 162.2 (***C***$^4$/***C***$^6$), 158.9 (***C***$^4$/***C***$^6$), 134.2 (***C***$^7$), 131.8 (***C***$^9$), 123.5 (***C***$^8$), 111.5 (***C***$^5$), 83.8 (O***C***H$_2$), 48.9 (NCH$_2$***C***H), 40.9 (***C***H$_2$C=O), 33.90 (N***C***H$_2$CH), 33.75 (N***C***H$_3$), 31.9 (***C***(CH$_3$)$_3$), 26.9 (***C***H$_2$CH$_2$C=O), 26.6 (C(***C***H$_3$)$_3$). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 2964, 1774, 1718, 1602, 1556, 1524, 1469, 1432, 1396, 1368, 1334, 1210, 1065, 1029, 981, 947. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [569, 571, 573] (MH$^+$), [570, 572, 574] (MH$^+$), [586, 588, 590] (MNH$_4^+$), [587, 589, 591] (MNH$_4^+$). |

**Pent-4-enoic acid (2,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-methyl-amide** **X-40**



$C_{10}H_{11}Cl_2N_3O$
M= 260.1 g.mol$^{-1}$

To a solution of 4-pentanoic acid (1.032 mL, 1.01g, 10.1 mmol, 6.0 eq) in 5mL toluene at room temperature under nitrogen flux were added oxalyl chloride (912 µL, 10.4 mmol, 6.2 eq) and one drop of N,N-dimethylformamide and the reaction mixture was further stirred for one hour at room temperature. **X-28** (300 mg, 1.685 mmol, 1.0 eq) and 4-dimethylaminopyridine (206 mg, 1.685 mmol, 1.0 eq) were then added to the reaction mixture and the resulting white suspension was heated to 45°C for 1 hour. 5ml dichloroethane were added to solubilize the suspension and the reaction mixture was then further heated for 7 days. The reaction was then poured into a mixture of distilled water and dichloromethane at 0°C, then the pH was adjusted to 8 with solid sodium carbonate. The mixture was separated and the organic phase washed twice with a saturated sodium carbonate solution and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The combined organic phase was dried with magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was purified by flash chromatography (silica gel, dichloromethane 100) to give (after drying with a pump and then under nitrogen flux for 6 hours) 235 mg (0.90 mmol) of **X-40** in **54% yield** as viscous yellow oil together with 107 mg (0.61 mmol) of unreacted starting material **X-28** in **36% yield**.

NB : *reaction should be preferentially carried out in pure 1,2-dichloroethane or even pure chlorobenzene or dichlorobenzene (for both solubility and boiling point)*

| | |
|---|---|
| ***R**$_f$* | 0.52 ($CH_2Cl_2$ 100);<br>UV sensitive, white with vanillin. |
| **$^1$H NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) | 8.09 (s, 1H, C$^5$***H***), 5.87 (ddt, 1H, C***H***=$CH_2$, *J* = 16.8, 10.2, 6.5 Hz), 5.10 (ddd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 17.1, 3.1, 1.5 Hz), 5.04 (ddd, 1H, CH=C***H***$_2$, *J* = 10.2, 3.0, 1.3 Hz), 3.51 (s, 3H, NC***H***$_3$), 2.75 (t, 2H, C***H***$_2$C=O, *J* = 7.3 Hz), 2.46 (dt, 2H, C***H***$_2$CH$_2$C=O, *J* = 13.6, 6.7 Hz). |
| **$^{13}$C NMR** (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) | 174.3 (***C***=O), 162.4 (***C***$^4$/***C***$^6$), 162.3 (***C***$^4$/***C***$^6$), 159.0 (***C***$^4$/***C***$^6$), 136.5 (***C***H=CH$_2$), 116.0 (CH=***C***H$_2$), 111.4 (***C***$^5$), 36.3 (***C***H$_2$C=O), 33.8 (N***C***H$_3$), 28.7 (***C***H$_2$CH$_2$C=O). |
| **IR** (ν, cm$^{-1}$, $CDCl_3$) | 3689, 3156, 3083, 2982, 2927, 2857, 1702, 1642, 1555, 1523, 1472, 1447, 1400, 1371, 1335, 1265, 1207, 1157, 1118, 1089, 1043, 999, 981. |
| **MS** (CI, $NH_3$) m/z | [260, 262, 264] (MH$^+$), [261, 263, 265] (MH$^+$). |

# NOTES