THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
UFR des sciences fondamentales et appliquées
Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers - IC2MP
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

École doctorale : Chimie, Écologie, Géosciences et AgroSciences Théodore Monod (Poitiers)
Secteur de recherche : Chimie organique, minérale et industrielle

Présentée par :
Thomas Cantin

Conception en milieu superacide de dications chiraux pour la synthèse de composés fluorés et/ou hétérocycliques azotés

Directeur(s) de Thèse :
Sébastien Thibaudeau, Agnès Mingot

Soutenue le 24 octobre 2019 devant le jury

Jury :

Président	**Jean Rodriguez**	Professeur, Université d'Aix-Marseille
Rapporteur	**Thierry Brigaud**	Professeur , Université de Cergy-Pontoise
Rapporteur	**Thierry Billard**	Directeur de recherches CNRS, ICBMS, Université de Lyon
Membre	**Sébastien Thibaudeau**	Professeur, IC2MP, Université de Poitiers
Membre	**Agnès Mingot**	Maître de conférences, IC2MP, Université de Poitiers
Membre	**Joanna Wencel-Delord**	Maître de conférences, Université de Strasbourg

Pour citer cette thèse :
Thomas Cantin. *Conception en milieu superacide de dications chiraux pour la synthèse de composés fluorés et/ou hétérocycliques azotés* [En ligne]. Thèse Chimie organique, minérale et industrielle. Poitiers : Université de Poitiers, 2019. Disponible sur Internet <http://theses.univ-poitiers.fr>

THÈSE

Pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS

(Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées)

(*Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016*)

École Doctorale Chimie Écologie Géosciences Agrosciences « *Théodore Monod* »

Secteur de Recherche : Chimie organique, minérale et industrielle

Présentée par

Thomas CANTIN

Conception en milieu superacide de dications chiraux pour la synthèse de composés fluorés et/ou hétérocycliques azotés

Soutenue le 24 octobre 2019 devant la Commission d'Examen

JURY

Pr. Jean Rodriguez	Professeur, Université Aix-Marseille	Président
Dr. Thierry Billard	Directeur de recherches, Université de Lyon	Rapporteur
Pr. Thierry Brigaud	Professeur, Université Cergy-Pontoise	Rapporteur
Dr. Joanna Wencel-Delord	Maitre de conférences, Université de Strasbourg	Examinatrice
Pr. Sébastien Thibaudeau	Professeur, Université de Poitiers	Directeur de Thèse
Dr. Agnès Mingot	Maitre de conférences, Université de Poitiers	Co-Directrice de Thèse

Remerciements

Je tiens à remercier très sincèrement le Pr. Sébastien Thibaudeau et le Dr. Agnès Mingot pour m'avoir accordé leur confiance dans la réalisation de ce projet de thèse. Votre soutien et vos conseils tout au long de ces trois années m'ont permis d'avancer et de mener à bien ce projet. Merci !

J'adresse également mes remerciements au Pr. Thierry Brigaud et au Dr. Thierry Billard pour avoir accepté d'être rapporteurs de ces travaux de thèse.

Je tiens à remercier également le Pr. Jean Rodriguez et le Dr. Joanna Wencel-Delord d'avoir accepter de juger ce travail.

Je remercie tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce travail :

Le Pr. Andreas Kornath, Université de Munich, pour son accueil chaleureux dans son laboratoire et tous les membres de son équipe.

Le Dr. Christian Bachmann et le Dr. Frédéric Guégan pour leurs compétences en modélisation moléculaire et leur aide pour les calculs que j'ai pu effectués.

Je souhaite remercier très profondément tous les membres de l'équipe Synthèse Organique du laboratoire IC2MP que j'ai cotoyé pendant ces longues années :

Maxime, Paulo, Ludivine, Poussin, Rémich, Didi, Adrien, Quentin, Ugo, Alexander, Emanuela, Anthony, pour la bonne ambiance au laboratoire et les soirées passées ensemble.

Bastien pour ses connaisances de chimiste et ses histoires (charentaises) toujours étonnantes.

Seb P. pour ses blagues, ses défis sportifs et ses compétences scientifiques bien sûr.

Isabelle pour sa joie de vivre et son soutien infaillible. Et quand il y a une fuite d'eau, c'est Isa que l'on appelle au secours !

Brigitte pour la bonne humeur au quotidien et ses conseils avisés.

Fred pour ses connaisances incommensurables en chimie organique et les soirées arrosées.

Hélène, Kassandra, Yves, Jérôme D., Nicolas, Jérôme G, Mikael pour leurs conseils et leurs soutiens quotidiens.

Lilian (le bricoleur) et Patrick pour leurs aides et conseils techniques.

Je remercie également tout le personnel administratif de l'IC2MP qui m'ont toujours accueilli avec le sourire et sans qui, ce travail n'aurait pas été possible.

Un grand merci à ma famille, mes parents, mon petit frère, mes tontons, mes tatas, mes cousins et cousines sur qui je peux toujours compter.

Abréviations

A

Ac : Acétyle

Ar : Aromatique

B

Bn : Benzyle

Bu : Butyle

C

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

COSY : Correlation Spectroscopy

D

d : Doublet

dd : Doublet de doublet

ddt : Doublet de doublet de triplet

ddd : Doublet de doublet dédoublé

DCM : Dichlorométhane

DEPT : Distortionless Enhancement by Polarisation Transfert

DFT : Density Fonctional Theory

DMF : *N*,*N*-Diméthylformamide

DRX : Diffraction des Rayons X

DSI : Disulfonimide

E

e.d. : excès diastéréomérique

e.e. : excès énantiomérique

Éq. : Équivalent

Et : Éthyle

H

H_0 : Fonction d'acidité de Hammet

HPLC : High Pressure Liquid Chromatography

HRMS : High Resolution Mass Spectrometry

HSQC : Heteronuclear Single Quantum Coherence

I

IDP : Imidodiphosphate

IDPi : Imidodiphophorimidate

M

m : Multiplet

Me : Méthyle

N

NFSI : *N*-Fluorobenzenesulfonimide

NMM : *N*-Méthylmorpholine

NMR : Nuclear Magnetic Resonance

NOESY : Nuclear Overhauser Effect

Ns : Nosyle

P

PE : Ether de Pétrole

Ph : Phényle

pH : potentiel hydrogène

ppm : Partie par million

Pr : Propyle

Q

q : Quadruplet

Quant. : Quantitatif

R

RCM : Ring Closing Metathesis

r.d. : rappor diastéréomérique

r.e. : rapport énantiomérique

Rf : Rapport frontal

S

s : Singulet

SN : Substitution Nucléophile

T

t : Triplet

t.a : Température ambiante

TCT : Trichlorotriazine

TMS : Triméthylsilyle

Ts : Tosyle

U

UV : Ultraviolet

Sommaire

INTRODUCTION GÉNÉRALE 2

GÉNÉRALITES 4

1. Les milieux superacides 6

1.1. Origines 6

1.2. De l'acidité à la superacidité 6

1.3. Le mélange HF/SbF_5 8

2. Les superélectrophiles 9

2.1. Définition 9

2.2. Différentes classes de superélectrophiles 10

2.3. Superélectrophiles issus de dérivés azotés 10

2.3.1. Réactions de type Friedel-Crafts 10

2.3.2. Activation de liaisons Csp^3-H 13

3. Réactions de fluoration 14

3.1. Le fluor en synthèse organique 14

3.1.1. Propriétés physico-chimiques du fluor 15

3.1.2. Propriétés des composés organofluorés 16

3.1.3. Les composés azotés fluorés en chimie médicinale 17

3.2. Réactions de fluoration stéréocontrôlées 18

3.2.1. Fluoration électrophile 19

3.2.1.1. Par catalyse métallique impliquant des énolates 19

3.2.1.2. Catalysée par des métaux ne comportant pas d'énolates 20

3.2.1.3. Fluoration organocatalysée 21

3.2.2. Fluoration nucléophile 26

3.3. Fluoration d'alcènes 28

3.3.1. Fluoration énantiosélective à l'iode hypervalent 28

3.3.2. Hydrofluoration d'alcènes 33

CHAPITRE 1 :

ACTIVATION SUPERÉLECTROPHILE AMMONIUM-CARBOXONIUM : EXPLOITATION DE DICATIONS CHIRAUX EN MILIEU SUPERACIDE

1. État de l'art : réactivité des ions carboxonium cycliques 40

1.1. Introduction 40

1.2. Formation d'ions carboxonium cycliques en conditions acides et superacides 41

1.3. Analyse conformationnelle d'ions carboxonium cyclique 45

1.3.1. Travaux de Bowen : ions non substitués 45

1.3.2. Travaux de Woerpel : ions polysubstitués 46

1.3.2.1. Étude d'ions carboxonium 46

1.3.2.2. Étude d'ions dioxocarbénium 47

1.4. Additions nucléophiles asymétriques 50
1.4.1. Catalyse métallique 51
1.4.2. Catalyseur de type thiourées 55
1.4.3. Catalyseurs acides chiraux 56
1.4.1. Réactions de glycosylation 61
1.5. Cations et dications chiraux générés en conditions acides et superacides 62

2. Formation de dications ammonium-carboxonium 65
2.1. Stabilité et observation de polycations en milieu superacide 65
2.1.1. Expériences RMN *in situ* 65
2.1.2. Cristallisation et analyses DRX de cations 66
2.2. Comportement d'aminoesters en milieu superacide 68
2.3. Réactivité de dérivés α-aminocarbonylés insaturés 71
2.3.1. Mise au point des conditions opératoires 71
2.3.2. Études mécanistique et conformationnelle 73
2.3.2.1. Expériences RMN in situ 73
2.3.2.2. Calculs théoriques 76
2.3.2.3. Analyses DRX 77
2.3.3. Impact de la fonction carbonylée 78
2.3.4. Impact de la fonction azotée 79

3. Réactions stéréocontrôlées en milieu superacide 82
3.1. Hydrofluoration d'aminoesters chiraux insaturés 82
3.1.1. Synthèses des substrats 82
3.1.2. Hydrofluoration en milieu superacide 84
3.2. Études mécanistique et conformationnelle 86
3.3. Réaction de Friedel-Crafts intramoléculaires diastéréosélectives 93
3.3.1. Synthèses de substrats aromatiques chiraux 93
3.3.2. Résultats de cyclisation diastéréosélective 94

4. Conclusion 95

CHAPITRE 2 :

ACTIVATION SUPERÉLECTROPHILE AMMONIUM-NITRILIUM ET SYNTHÈSE DE PIPÉRIDINONES CHIRALES

1. État de l'art : les ions nitrilium 100
1.1. Les ions nitrilium N-alkylés et N-protonés 100
1.1.1. Introduction 100
1.1.2. Ions nitrilium : intermédiaires réactifs en synthèse organique 100
1.1.3. Les ions nitrilium stables 102
1.1.4. Les ions nitrilium obtenus par protonation 103
1.2. Activation de nitriles sous forme d'ions nitrilium et applications 108
1.2.1. Activation monocationique sous forme d'ions *N*-alkylnitrilium 108

1.2.1.1. À partir d'ions nitrilium stables 108
1.2.1.2. À partir d'ions nitrilium générés in situ 109
1.2.1.3. Les ions C-acylnitrilium 111
1.2.2. Activation polycationique de nitriles 111
1.2.2.1. Formation de dications 1,2 iminium-carbenium 112
1.2.2.2. Activation dicationique 1,5 d'ions nitrilium 113
1.2.3. Autres applications des nitriles 115
1.2.3.1. Activation électrophile par un métal 115
1.2.3.2. Nitriles et réactions radicalaires 116
1.3. Les aminonitriles en synthèse organique 116
1.3.1. Modes de réactivité 116
1.3.2. Applications des aminonitriles en conditions acides 118
1.3.3. Les aminonitriles en milieu superacide 119

2. Activation superélectrophile d'aminonitriles 121
2.1. Mise au point des conditions opératoires 121
2.2. Étude mécanistique 122
2.2.1. Cristallisation de dications ammonium-nitrilium 122
2.2.2. Étude des sites de protonation par RMN *in situ* 124
2.3. Preuve de l'activation ammonium-nitrilium 131

3. Étude et généralisation de la réaction 133
3.1. Influence du groupement protecteur 133
3.1.1. Substrats en série sulfonamide 133
3.1.2. Substrats en série amide 133
3.1.3. Amine tertiaire 135
3.2. Influence de la distance N-CN 136
3.3. Influence du nucléophile intramoléculaire 137
3.3.1. Modification de l'oléfine 137
3.3.2. Modification de la nature du nucléophile 140

4. Synthèse de pipéridinones insaturées chirales 142
4.1. Bibliographie : synthèse des 3-pipéridinones 142
4.1.1. Réarrangement oxydatif de type aza-Achmatowicz 143
4.1.2. Synthèse par réaction de métathèse cyclisante (RCM) 146
4.1.3. Réaction de Heck intramoléculaire 148
4.1.4. Réactions de cyclo-additions 148
4.2. Synthèses multi-étapes d'α-aminonitriles chiraux 149
4.3. Résultats de cyclisation 151

5. Conclusion 153

CHAPITRE 3 :

ACTIVATION C-H PAR TRANSFERT D'HYDRURE ET CYCLISATION EN MILIEU SUPERACIDE

1. Réactions d'activation C-H et transfert d'hydrure : concept et généralités 156

1.1. Activation de liaisons C-H métallo-catalysée..... 156

1.2. Transfert d'hydrogène intramoléculaire (HAT) radicalaire 157

1.3. Activation par transfert ionique intramoléculaire..... 162

1.3.1. Transfert ionique 1,5..... 163

1.3.2. Transfert ionique 1,6..... 163

1.4. Activation par transfert ionique intermoléculaire..... 165

1.4.1. Cations benzyliques 165

1.4.2. Cations phényliques..... 166

1.4.3. Cations vinyliques 167

2. Fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H en milieux superacides au laboratoire 168

2.1. Fonctionnalisation C-H en présence de CCl_4[26,27] 168

2.2. Activation par transfert d'hydrure[86] 169

2.3. Résultats obtenus récemment non publiés..... 170

3. Réactivités de sulfonamides pour des réactions d'activation C-H.....171

3.1. Conditions opératoires et réactivité 171

3.1.1. Influence du milieu superacide 171

3.1.2. Influence de la température et du temps de réaction..... 172

3.2. Limites de la réaction..... 173

3.2.1. Groupements protecteurs 173

3.2.2. Alcènes nucléophiles..... 175

3.3. Étude mécanistique et RMN in situ 176

4. Conclusion et perspectives.....182

CONCLUSION GÉNÉRALE 184

PARTIE EXPÉRIMENTALE 188

1. Outils et méthodes 190

1.1. Suivi des réactions et purifications 190

1.2. Outils analytiques 190

1.2.1. Analyses RMN 190

1.2.2. Analyses physico-chimiques..... 190

1.2.3. Analyses HPLC chirales..... 190

1.3. Manipulation de HF et de SbF_5 et réaction en milieu superacide..... 191

1.4. RMN in situ à basse température..... 192

2. Chapitre 1 : Activation superélectrophile ammonium-carboxonium : exploitation de dications chiraux en milieu superacide 193

2.1. Experimental procedures and characterisation data 193

2.1.1. Synthesis of starting materials 193

2.1.1. Superacidic reactions of unsaturated aminoesters 200

2.1.2. Synthesis of chiral allylic-aminoesters 205

2.1.3. Diastereoselective hydrofluorination reaction 226

2.1.4. Diastereoselective intramolecular trapping 254

2.2. Mechanistic studies 257

2.2.1. Cristallisation and X-ray analysis 257

2.2.1.1. Apparatus and Materials 257

2.2.1.2. Preparation of crystals 257

2.2.1.3. Crystal of dication **C_2 [$C_7H_{15}NO_2$][Sb_2F_{11}]$_2$** 257

2.2.1.4. Crystal of dication **C_4 [$C_9H_{17}NO_2$][Sb_2F_{11}]$_2$** 261

2.2.2. *In situ* NMR analysis 264

2.2.3. Theoretical calculations of dications 271

2.2.3.1. Theoretical details 271

2.2.3.2. NMR calculations 272

2.2.3.3. First reactivity model 273

2.2.3.4. Effect of the dielectric constant value on the selectivity 276

2.2.3.5. Addition of explicit solvent molecules 277

2.2.3.6. Additional discussion: expansion of the basis set 279

3. Chapitre 2 : Activation superélectrophile ammonium-nitrilium et synthèse de pipéridinones chirales 280

3.1. Experimental procedures and characterisation data 280

3.2. Superacidic reactions and product characterizations 290

3.3. Synthesis of chiral aminonitriles and superacidic reactions 298

3.4. Mechanistic studies 305

3.4.1. Cristallisation and X-ray analysis 305

3.4.1.1. Synthesis of crystals 305

3.4.1.2. Crystal structure of **[NH_3CH_2CN][SbF_6]** 305

3.4.1.3. Crystal structure of **[NH_3CH_2CNH][SbF_6]$_2$·HF** 307

3.4.2. *In situ* NMR analysis 310

4. Chapitre 3 : Activation C-H par transfert d'hydrure et cyclisation en milieu superacide 315

4.1. Synthesis of starting materials 315

4.2. Superacidic reactions and products characterisation 322

BIBLIOGRAPHIE 328

Introduction générale

Découvert il y a moins de 100 ans, les milieux superacides ont séduit et séduisent toujours les chimistes, en particulier grâce à leurs propriétés singulières. Grâce à leur forte acidité, l'utilisation de conditions superacides permet de développer des réactions originales en synthèse organique. Ainsi, il est possible d'accéder à des molécules de haute valeur ajoutée en très peu d'étapes de synthèse. En particulier, les molécules azotées et fluorées, qui représentent un enjeu majeur dans le domaine pharmaceutique pour la découverte de nouveaux composés bioactifs, peuvent être obtenues après activation en milieu superacide.

Fort de l'acidité du milieu utilisé, les espèces polyfonctionnelles peuvent être polyprotonées en milieu superacide et conduire à des intermédiaires réactionnels électrophiles hautement réactifs, appelés superélectrophiles.

Les travaux présentés dans ce manuscrit visaient à étudier la formation et la réactivité de superélectrophiles azotés originaux en milieu superacide HF/SbF_5. En particulier, des réactions de fluoration et de cyclisation stéréocontrôlées de dérivés azotés insaturés ont été étudiées. La compréhension des mécanismes réactionnels à l'aide de l'observation d'intermédiaires cationiques par RMN *in situ* à basse température en vue de prédire la réactivité de ces composés a été menée de façon concomitante au développement de nouvelles réactions.

Dans un premier temps, une partie introductive permettra de présenter quelques généralités sur les milieux superacides utilisés, les propriétés de l'atome de fluor et son intérêt en chimie ainsi que les méthodes développées pour son introduction de manière contrôlée sur des molécules organiques plus ou moins complexes.

Les résultats obtenus sur la génération et la réactivité de cations chiraux en milieu superacide en vue de leur exploitation pour des réactions stéréocontrôlées seront présentés dans le premier chapitre. Les superélectrophiles de type ammonium-dioxocarbénium ainsi générés ont pu être observés par des expériences RMN *in situ* à basse température et la réactivité de ces espèces a pu être évaluée dans le cadre de réactions d'hydrofluoration et de cyclisations de type Friedel-Crafts diastéréosélectives.

Une deuxième partie visait à mettre en évidence la formation de superélectrophiles ammonium-nitrilium en milieu superacide, à partir d'α-aminonitriles. La méthode ainsi développée a permis la synthèse sélective de pipéridinones insaturées (chirales) à partir d'aminonitriles insaturés (chiraux).

Enfin, dans une troisième partie, les résultats préliminaires d'un projet portant sur l'activation sélective de liaisons C-H seront présentés. Les premiers résultats ont permis de synthétiser sélectivement des pyrrolidines à partir de sulfonamides insaturées par activation de liaisons C-H. Des expériences RMN *in situ* ont permis d'identifier un intermédiaire réactionnel cationique clé et de proposer un mécanisme réactionnel pour cette nouvelle réaction, ouvrant la voie au développement de nouvelles perspectives de synthèse.

Généralités

1. Les milieux superacides

1.1. Origines

Le terme « superacide » est apparu pour la première fois en 1927 dans une publication de Hall et Conant [1] publiée dans le journal *Journal of American Chemical Society*. L'étude portait sur la protonation de bases faibles en milieu acide non aqueux. Il faut attendre les années 1960 pour que les milieux superacides commencent à être « réellement » exploités, notamment avec les travaux du Pr. Georges Olah (prix Nobel de Chimie en 1994). En 1971, Gillespie propose une définition arbitraire des superacides, comme étant « tout système plus acide que l'acide sulfurique pur ».[2] Dans ces milieux très acides, tout substrat organique se comporte comme une base, ce qui modifie fortement sa réactivité par rapport à celle observée dans les milieux classiques.

Le développement de superacides a permis la découverte de mélanges d'acides de Lewis et de Brønsted possédant une acidité 10^7 à 10^{12} fois plus forte que celle de l'acide sulfurique à 100%. Ainsi de nombreuses réactions catalysées par des acides ont vu leurs domaines d'application s'étendre considérablement comme, par exemple, les réactions de Friedel-Crafts.[3]

Il existe de nombreuses formes de superacides (solide, gaz ou liquide), des acides de Lewis, de Brønsted ou bien le mélange des deux[4] :

- Les superacides de Brønsted : l'acide perchlorique ($HClO_4$), l'acide trifluorométhanesulfonique (CF_3SO_3H), l'acide fluorosulfonique (HSO_3F), …
- Les superacides de Lewis : le pentafluorure d'antimoine (SbF_5), le pentafluorure d'arsenic (AsF_5), …
- Les mélanges d'acides de Brønsted : HF-HSO_3F, HF-CF_3SO_3F, …
- Les mélanges d'acides de Lewis et de Brønsted : l'acide fluorhydrique en mélange avec un acide de Lewis fluoré (BF_3, SbF_5, TaF_5, PF_5, …) ou les mélanges employés dans les réactions de type Friedel-Crafts (tels que HBr-$AlBr_3$ et HCl-$AlCl_3$).

1.2. De l'acidité à la superacidité

Dû à leur forte acidité et à un milieu anhydre, l'échelle de pH n'est pas applicable aux milieux superacides. Hammett et Deyrup ont été les premiers à proposer en 1932 une méthode permettant de mesurer le degré de protonation d'une base faible (B) dans une solution acide.[5] Depuis, l'acidité des milieux superacides est mesurée selon l'échelle de Hammett, représentée par H_0 et définie selon l'Équation 1.

[1] Hall, N. F.; Conant, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49* (12), 3047–3061.
[2] Gillespie, R. J.; Peel, T. E.; Robinson, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (20), 5083–5087.
[3] Hwang, J. P.; Surya Prakash, G. K.; Olah, G. A. *Tetrahedron* **2000**, *56* (37), 7199–7203.
[4] Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Molnar, A.; Sommer, J. *Superacid Chemistry*, 2nd ed.; John Wiley & Sons: New York, **2009**.
[5] Hammett, L. P.; Deyrup, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54* (7), 2721–2739.

$$H_0 = pK_{BH^+} - log\frac{[BH^+]}{[B]}$$

Équation 1 : Constante de Hammet H_0

La constante de Hammett H_0 de l'acide sulfurique pur étant de -12, tous les systèmes acides ayant une valeur H_0 inférieure à -12 sont considérés comme superacides. La plus forte acidité, avec H_0 = -27, a été estimée en mesurant la vitesse d'échange de protonation de la trifluoroacétone par RMN pour le mélange HSO_3F/SbF_5 avec 90 mol% de SbF_5.[6] Dans les faits, le mélange HF/SbF_5 est considéré comme le système superacide le plus fort. Toutefois, Sommer a découvert que le plus faible indicateur de la famille du cation *para*-méthoxybenzhydryle (4,4'-dimethoxy ; pK_{BH+} ≈ -23) pourrait ne pas être diprotoné dans le milieu HF/SbF_5 le plus acide.[7] Pour cette raison, on ne peut pas s'attendre à trouver des niveaux d'acidité avec des valeurs H_0 < -24 avec les systèmes connus à ce jour (Figure 1). Utilisant les mélanges connus, il est possible d'obtenir de très larges gammes d'acidité pouvant atteindre 10^9 fois l'acidité de l'acide de Brønsted seul. Au laboratoire, les superacides couramment utilisés sont l'acide trifluorométhanesulfonique (H_0 = -14,1), l'acide fluorhydrique (H_0 = -15,2) et son mélange avec l'acide de Lewis SbF_5 (H_0 allant jusqu'à des valeurs de H_0 de l'ordre de -23/-24).

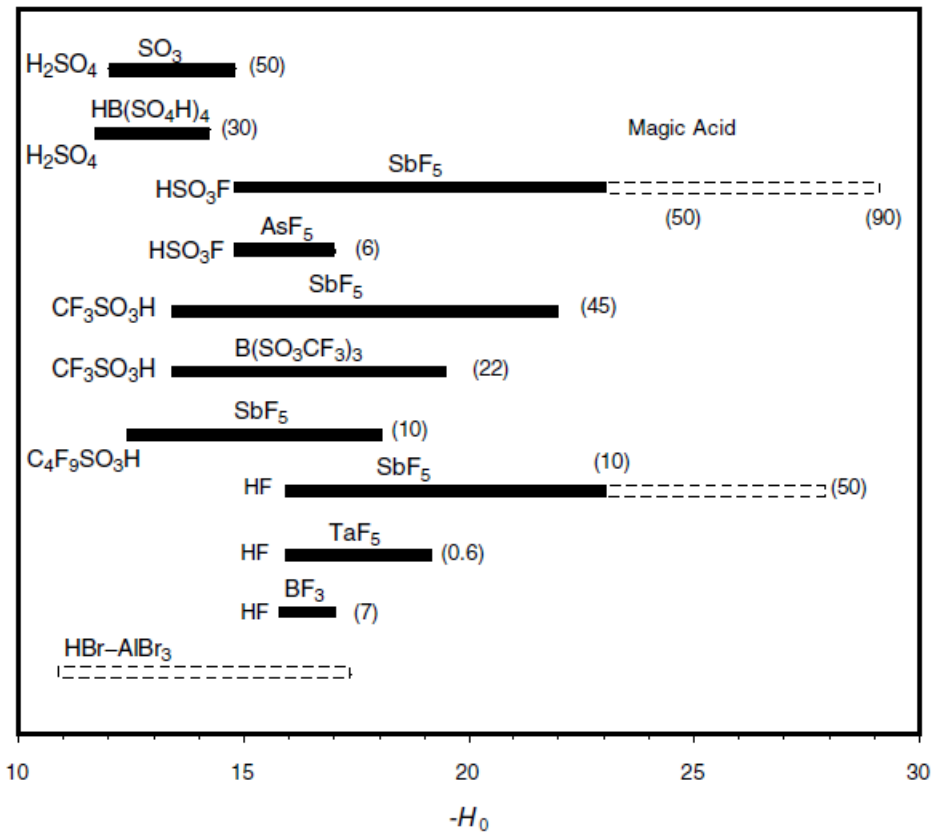


Figure 1 : Échelle d'acidité pour les superacides les plus courants

[6] Gold, V.; Laali, K.; Morris, K. P.; Zdunek, L. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 769–771.
[7] Touiti, D.; Jost, R.; Sommer, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1793–1797.

1.3. Le mélange HF/SbF_5

L'acide fluorhydrique anhydre est utilisé sous forme liquide au laboratoire. À l'échelle moléculaire, il se présente sous forme de polymères contenant en moyenne 7 molécules de HF liées entre elles par de fortes liaisons hydrogène avec des interactions inter-chaines importantes.[8]

Le mélange HF/SbF_5 est le plus puissant superacide liquide connu à ce jour. En effet, lors de l'ajout de SbF_5 dans une solution d'acide fluorhydrique, le SbF_5 peut rompre les liaisons hydrogène dans le polymère de molécule de HF et complexer les atomes de fluor pour former des espèces de type $[Sb_nF_{5n+1}]^-$ (Figure 2).

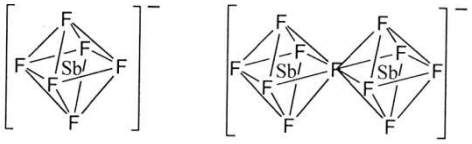


Figure 2 : Complexes anioniques d'antimoine générés dans le mélange HF/SbF_5

À faible concentration de SbF_5, les complexes SbF_6^- et les espèces $H_3F_2^+$ sont prédominantes. À plus forte concentration, des polymères $Sb_2F_{11}^-$, $Sb_3F_{16}^-$, etc., sont formés et les espèces $H_3F_2^+$ sont progressivement remplacées par des ions H_2F^+. Par conséquent, plus la proportion de SbF_5 augmente, plus l'acidité augmente (Figure 3).[3,9,10] Il est également important de noter que pour des pourcentages molaires de SbF_5 dans HF supérieurs à 40%, des molécules non complexées de pentafluorure d'antimoine existent en solution.

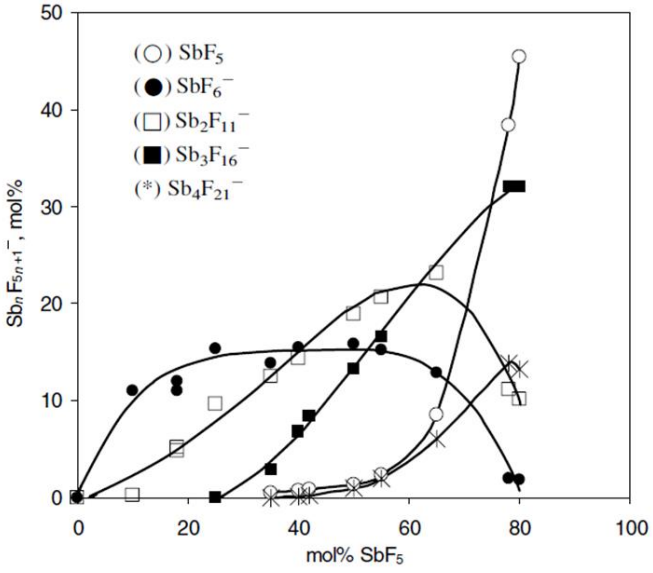


Figure 3 : Composition anionique du mélange HF/SbF_5

[8] McLain, S. E.; Benmore, C. J.; Siewenie, J. E.; Urquidi, J.; Turner, J. F. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (15), 1952–1955.
[9] Culmann, J.-C.; Fauconet, M.; Jost, R.; Sommer, J. *New J. Chem.* **1999**, *23* (8), 863–867.
[10] Esteves, P. M.; Ramírez-Solís, A.; Mota, C. J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (11), 2672–2677.

Les complexes anioniques d'antimoine sont extrêmement peu nucléophiles du fait de la forte délocalisation électronique et ce caractère nucléophile décroit lorsque la proportion de SbF_5 augmente. De façon concomitante, les protons, sous forme de H_2F^+ et $H_3F_2^+$, se retrouvent très peu solvatés rendant l'acidité du milieu extrêmement forte.

2. Les superélectrophiles

2.1. Définition

Dans de tels milieux, il est possible d'obtenir des cations stables à temps de vie longs. Par ailleurs, du fait de la forte acidité du milieu, les composés organiques polyfonctionnels peuvent être polyprotonés. Ces intermédiaires polyprotonés extrêmement réactifs sont appelés « superélectrophiles ».[11] Ces espèces ont la capacité de réagir avec des nucléophiles faibles, permettant d'obtenir rapidement des structures organiques élaborées difficilement accessibles en milieu organique « classique ».

En 1975, les études du Pr. Olah ont conduit à la définition d'activation superélectrophile comme étant l'activation d'un électrophile monocationique par protonation ou complexation supplémentaire par un acide de Brønsted ou de Lewis.[12] C'est la forte réactivité des électrophiles *vicinaux* et *géminaux* dicationiques qui a conduit au concept d'activation superélectrophile proposé par Olah. En 1973, Brouwer et Kiffen ont montré en utilisant des milieux superacides que des aldéhydes et des cétones pouvaient réagir avec des alcanes.[13] Après réaction de l'acide acétique avec de l'isobutane dans le milieu HF/SbF_5, l'acétaldéhyde est le seul produit observé, suggérant un mécanisme compatible avec un transfert d'hydrure entre le cation acétyle (généré *in situ* à partir de la protonation de l'acide acétique) et l'isobutane (Schéma 1). Des études antérieures menées par Olah et ses collaborateurs ont toutefois montré que les sels d'acétyles tels que l'hexafluoroantimonate d'acétyle ne permettent pas l'abstraction d'hydrure dans les solvants aprotiques (SO_2, SO_2ClF ou CH_2Cl_2). Afin d'expliquer la « super » réactivité du cation acétyle dans le milieu superacide, Olah a proposé la formation d'un intermédiaire protosolvaté superélectrophile **1**.[14] Ainsi, c'est l'intermédiaire superélectrophile dicationique **1** qui est capable de réagir avec la liaison C-H de l'isobutane, qui est en réalité très peu nucléophile.

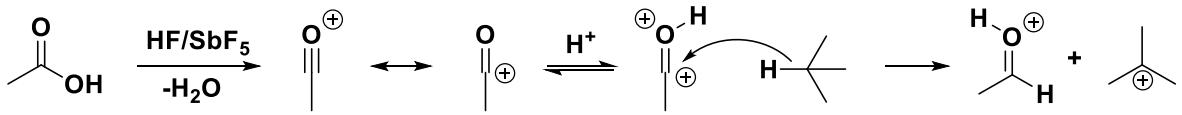


Schéma 1 : Activation superélectrophile de l'ion acylium en milieu superacide

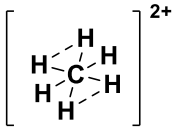
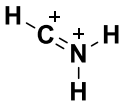
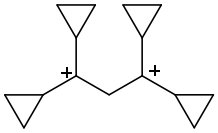
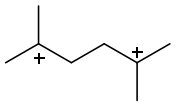
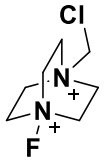
[11] Olah, G. A.; Klumpp, D. A. *Superelectrophiles and Their Chemistry*, Ed.; Wiley: New York, **2008**.
[12] Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32* (6), 767–922.
[13] Brouwer, D. M.; Kiffen, A. A. *Rec. Trav. Chim.* **1973**, *92* (6), 689–697.
[14] Olah, G. A.; Germain, A.; Lin, H. C.; Forsyth, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (10), 2928–2929.

La formation d'électrophiles devenus très réactifs, par activation superélectrophile en milieu superacide, a généré le développement de nombreuses recherches utilisant la réactivité de ces polycations superélectrophiles, en particulier leur capacité à réagir avec de très faibles nucléophiles.

2.2. Différentes classes de superélectrophiles

Il existe deux grandes classes de superélectrophiles, les superélectrophiles gitoniques (charges proches) et les superélectrophiles distoniques (charges éloignées). Les superélectrophiles gitoniques peuvent être géminaux (deux charges sur le même atome) ou vicinaux (deux charges sur deux atomes liés par une seule liaison). Les dications 1,3 (séparés par un atome) sont aussi considérés comme gitoniques. Les superélectrophiles distoniques possèdent deux charges portées par des atomes différents séparés par au moins deux autres atomes (Tableau 1).

Tableau 1 : Classes de superélectrophiles

Superélectrophiles gitoniques			**Superélectrophiles distoniques**
géminaux	*vicinaux*	dications 1,3	
 (16)	 (17)	 (18)	 **(15)**  Selectfluor®

2.3. Superélectrophiles issus de dérivés azotés

Les superélectrophiles de type ammonium-carbénium ont été très étudiés pour fonctionnaliser des amines en milieu acide. Ce sont généralement des dications 1,3 obtenus par protonation d'une fonction amine ainsi qu'un alcool suivi d'une déshydratation, ou d'une insaturation en position β.

2.3.1. Réactions de type Friedel-Crafts

Durant les années 2000, le groupe de Klumpp a développé tout particulièrement des réactions de type Friedel-Crafts en milieu superacide. Il a montré que des dications 1,3 ammonium-carbénium peuvent être générés dans l'acide trifluorométhanesulfonique à partir d'amino-alcools. [19] Ainsi, les superélectrophiles générés *in situ* sont capables d'être piégés par des aromatiques non activés, voire désactivés par des groupements électroattracteurs (Schéma 2). Par exemple, l'intermédiaire dicationique **3** peut être généré à partir du β-amino-alcool **2** correspondant par polyprotonation et

[15] Olah, G. A.; Grant, J. L.; Spear, R. J.; Bollinger, J. M.; Serianz, A.; Sipos, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (9), 2501–2507.
[16] Olah, George. A.; Surya Prakash, G. K.; Rasul, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (9), 2907–2910.
[17] Sato, Y.; Yato, M.; Ohwada, T.; Saito, S.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (11), 3037–3043.
[18] Olah, G. A.; Reddy, V. P.; Rasul, G.; Surya Prakash, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (43), 9994–9998.
[19] Klumpp, D. A.; Aguirre, S. L.; Sanchez, G. V.; de Leon, S. J. *Org. Lett.* **2001**, *3* (17), 2781–2784.

déshydratation, puis être piégé par du benzène. Le carbocation réagit facilement avec le benzène dû à la présence de l'ammonium voisin qui augmente son caractère électrophile. Ainsi, son analogue électrophile monocationique, le cation 1,1-diphényléthyle, ne réagit pas. Des réactions intramoléculaires sont également possibles. Dans le cas d'une benzylpyrrolidine **5**, la polyprotonation dans l'acide triflique permet de former le dication ammonium-carbénium **6**. Le cation benzylique est ensuite piégé par l'aromatique de façon intramoléculaire pour conduire au composé bicyclique **7** présentant un motif azépane.

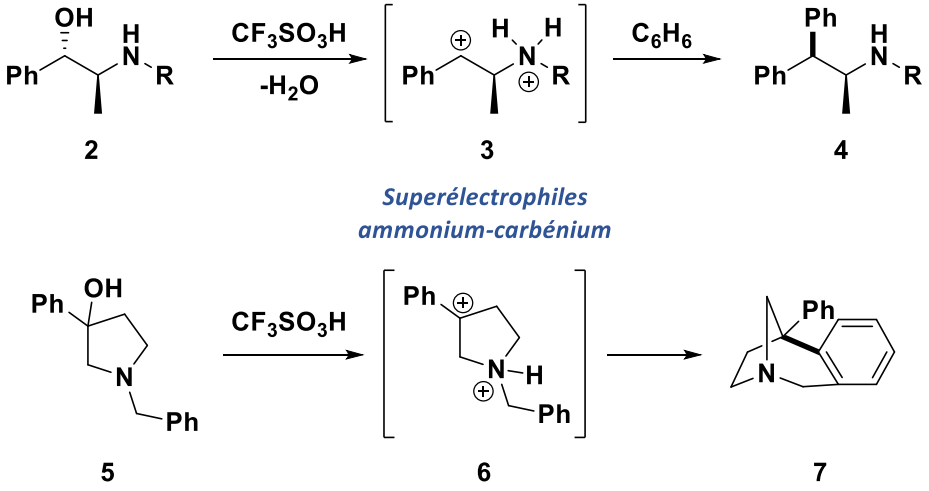


Schéma 2 : Réactions de Friedel-Crafts inter ou intramoléculaire dans CF_3SO_3H

L'arylation de pipéridines insaturées de type **8** a également été effectuée avec des aromatiques plus ou moins désactivés grâce à la formation d'un intermédiaire dicationique ammonium-carbénium **9**.[20] Dans ce cas, le carbocation est encore plus électrophile car il n'est pas stabilisé par un groupement aromatique. Cependant, lorsque le nucléophile aromatique est trop désactivé (R = NO_2), aucune réaction n'est observée (Schéma 3).

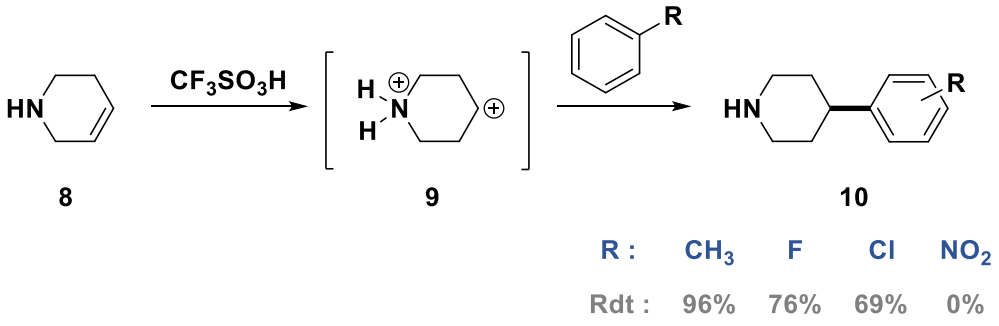


Schéma 3 : Arylation de pipéridines insaturées

Dans ces exemples, malgré la faible distance entre les deux sites de protonation et une répulsion de charge possible, le dication est tout de même généré. Cependant, la réactivité des superélectrophiles

[20] Klumpp, D. A.; Beauchamp, P. S.; Sanchez, G. V.; Aguirre, S.; de Leon, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (34), 5821–5823.

peut être dépendante de la proximité des charges positives.[21] Klumpp a démontré ce phénomène en étudiant la réactivité de pyridines **11a** et pyrazines **11b** substituées en *ortho* par un groupement vinyle.[22] Lorsque la pyridine réagit dans l'acide triflique avec du benzène, le produit d'arylation **12a** attendu est obtenu en respectant les règles de Markovnikov. Mais lorsque la pyridine est remplacée par une pyrazine, le produit d'arylation anti-Markovnikov **12b** est obtenu exclusivement. La diprotonation de la pyrazine va déstabiliser le carbocation formé et ainsi favoriser la réaction anti-Markovnikov (Schéma 4). Klumpp postule la formation d'une déficience électronique forte en position terminale, de façon analogue à ce qui est observé dans le cas d'imines α,β-insaturées.[23,24]

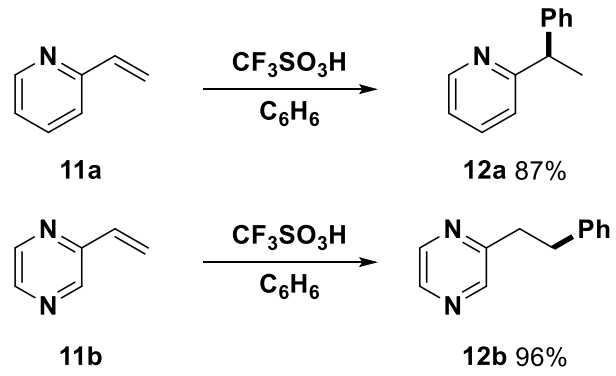


Schéma 4 : Influence de la polyprotonation sur la régiosélectivité en milieu superacide

Au laboratoire, la réactivité de superélectrophiles ammonium-carbénium a été étudiée en milieu superacide HF/SbF_5 dans des réactions de type Friedel-Crafts intramoléculaires. À partir de l'activation de sulfonamides aromatiques *N*-allyliques **13** dans HF/SbF_5, des benzosultames **15** ont pu être synthétisés par cyclisation.[25] La polyprotonation du sulfonamide insaturé permet la formation d'un intermédiaire ammonium-carbénium **14**, suffisamment électrophile pour être piégé de façon intramoléculaire par l'aromatique substitué (Schéma 5).

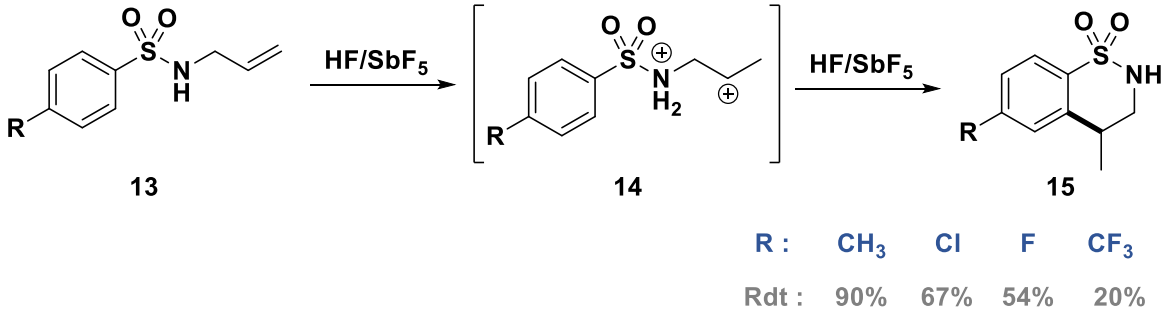


Schéma 5 : Synthèses de benzosultames en milieu superacide HF/SbF_5

[21] Klumpp, D. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14* (7), 2004–2015.
[22] Zhang, Y.; Briski, J.; Zhang, Y.; Rendy, R.; Klumpp, D. A. *Org. Lett.* **2005**, *7* (12), 2505–2508.
[23] Lakhdar, S.; Tokuyasu, T.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (45), 8723–8726.
[24] Wang, Z.; Krogsgaard-Larsen, N.; Daniels, B.; Furkert, Daniel. P.; Brimble, M. A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (21), 10366–10375.
[25] Liu, F.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Zunino, F.; Thibaudeau, S. *Org. Lett.* **2010**, *12* (4), 868–871.

De plus, cette réaction a pu être étendue à des anilines *N*-allyliques **16** pour la synthèse d'indolines et de tétrahydroquinolines. En milieu HF/SbF_5, la polyprotonation permet la formation du superélectrophile ammonium-carbénium **17**, qui est piégé selon une réaction de Friedel-Crafts. Grâce à la forte électrophilie du carbocation, même des aromatiques substitués par des groupements électro-attracteurs jouent le rôle de nucléophile puisque les produits cycliques sont obtenus. Les produits d'orientation anti-Markovnikov **18** sont majoritairement obtenus dans les cas où R = SO_2NH_2, NO_2 (Schéma 6).

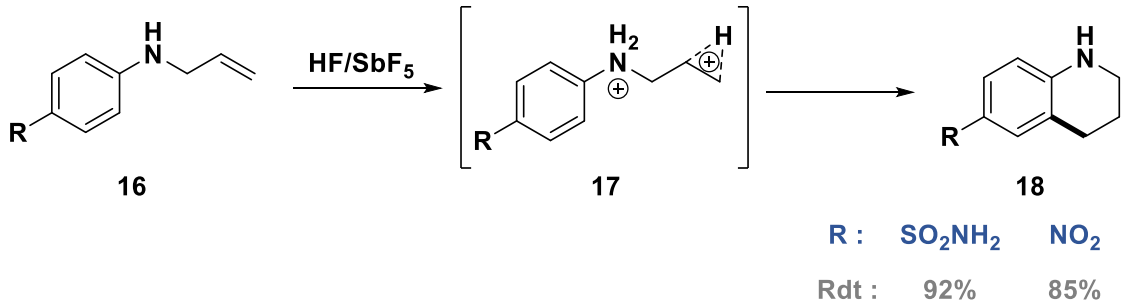


Schéma 6 : Activation superélectrophile d'anilines N-allyliques dans HF/SbF_5

2.3.2. Activation de liaisons Csp^3-H

Le système HF/SbF_5/CCl_4 est connu pour activer des liaisons C-H non-activés.[26,27] L'ajout de CCl_4 dans le milieu superacide conduit à la formation du cation trichlorométhyle après activation d'une liaison carbone-chlore. Cependant, cette espèce n'est pas assez électrophile dû à la stabilisation du cation par effet de résonance des trois atomes de chlore. Il est suggéré que la réactivité observée pourrait être expliquée par l'activation superélectrophile. L'électrophile CCl_3^+ peut être activé soit par complexation avec du pentafluorure d'antimoine, soit par protonation dans le milieu superacide, formant un intermédiaire superélectrophile « CCl_3^+ activé » (Schéma 7).[28]

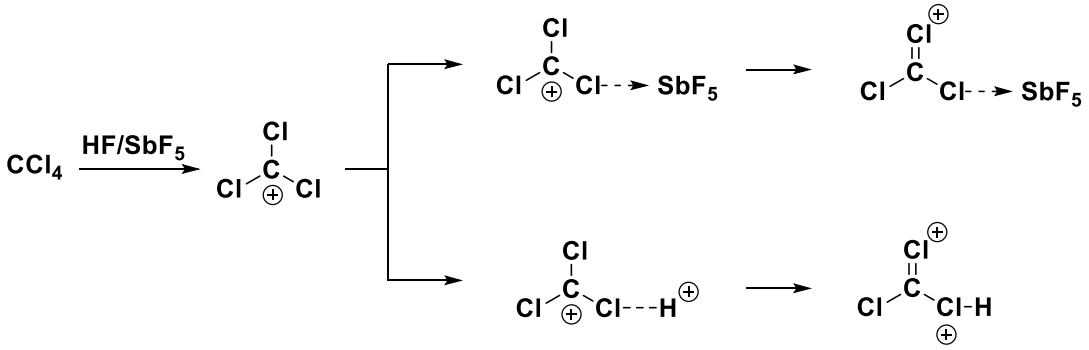


Schéma 7 : Formation du superélectrophile "CCl_3^+ activé"

[26] Martin, A.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (17), 2967–2970.
[27] Martin-Mingot, A.; Compain, G.; Liu, F.; Jouannetaud, M.-P.; Bachmann, C.; Frapper, G.; Thibaudeau, S. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *134*, 56–62.
[28] Olah, G. A.; Rasul, G.; Yudin, A. K.; Burrichter, A.; Chistyakov, A. L.; Stankevich, I. V.; Akhrem, I. S.; Gambaryan, N. P.; Vol'pin, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (6), 1446–1451.

Le superélectrophile « CCl_3^+ activé » peut s'insérer dans une liaison C-H pour former un ion carbonium qui va conduire à un ion carbénium après perte de chloroforme (Schéma 8).

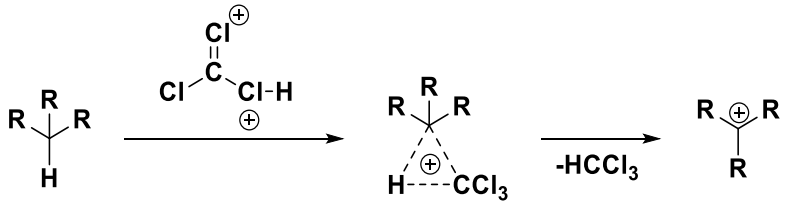


Schéma 8 : Formation d'ion carbénium par abstraction d'hydrure avec « CCl_3^+ activé »

Au laboratoire, Jacquesy et ses collaborateurs ont exploité cette stratégie afin d'accéder à la vinflunine à partir de la vinorelbine.[29] La vinflunine, commercialisé sous le nom de Javlor® comme anticancéreux, est l'analogue difluoré de la vinorelbine (Schéma 9). Il a été montré que la réaction conduit à la formation intermédiaire d'un dérivé chloré qui après activation de la liaison Csp^3-H conduit à un ion α-chloronium. Par une suite de réactions de fluoration et d'échange chlore-fluor, la formation du composé difluoré est obtenu dans le milieu.[30]

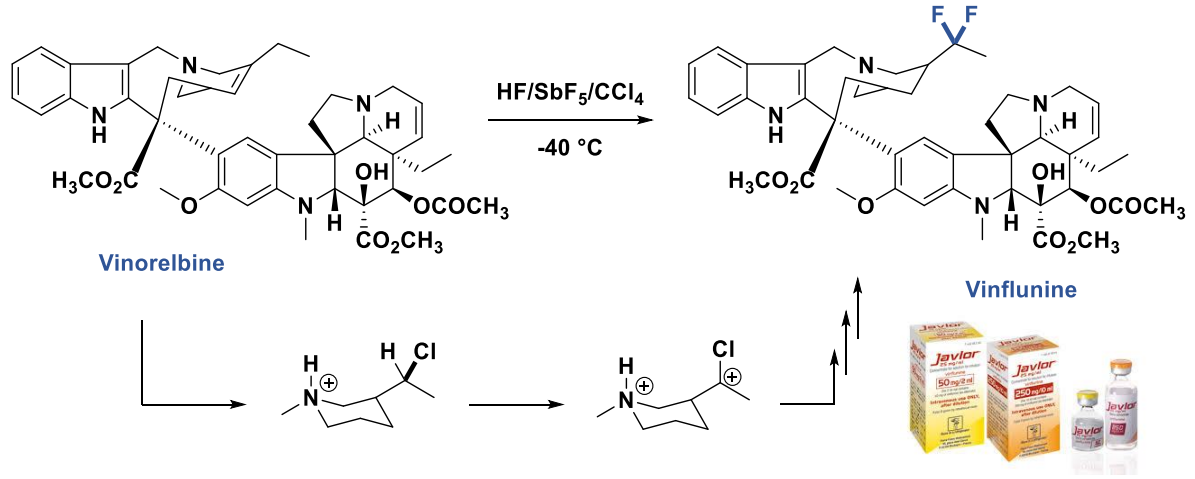


Schéma 9 : Synthèse de la vinflunine dans le milieu $HF/SbF_5/CCl_4$

3. Réactions de fluoration

3.1. Le fluor en synthèse organique

En 2018, environ 50% des nouvelles molécules approuvés par la FDA (Food and Drug Administration, USA) contenaient du fluor.[31] Grâce à ses propriétés uniques (électronégativité, rayon atomique, énergie de liaison, …), l'atome de fluor influence de manière significative les propriétés chimiques des

[29] Fahy, J.; Duflos, A.; Ribet, J.-P.; Jacquesy, J.-C.; Berrier, C.; Jouannetaud, M.-P.; Zunino, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (36), 8576–8577.
[30] Jacquesy, J.-C. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127* (11), 1484–1487.
[31] Szpera, R.; Moseley, D. F. J.; Smith, L. B.; Sterling, A. J.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14824–14848.

molécules organiques (stabilité, effets conformationnels, solubilité, …).[32] Son utilisation en chimie médicinale et en agrochimie est devenue incontournable.[33,34]

Ainsi, le fluor est utilisé pour améliorer les propriétés biologiques des médicaments en modifiant leur biodisponibilité, leur stabilité métabolique ou leur affinité enzymatique.[35]

3.1.1. Propriétés physico-chimiques du fluor

L'atome de fluor possède la plus forte électronégativité du tableau périodique, ce qui lui confère un pouvoir inductif attracteur important. La substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor peut donc modifier les propriétés chimiques d'une molécule. De plus, la longueur d'une liaison carbone-fluor est similaire à une longueur de liaison carbone-hydrogène ou carbone-oxygène (Tableau 2). Ainsi, la substitution d'un atome d'oxygène ou d'hydrogène par un atome de fluor sur un squelette carboné est souvent utilisée en chimie médicinale sans modifier, ou très peu, les paramètres stériques de la molécule.

Tableau 2 : Données physiques représentatives de certains éléments[36,37,38]

	H	*C*	*O*	***F***	*Cl*	*Br*
Electronégativité (Pauling)	2,20	2,55	3,44	**3,98**	3,16	2,96
Rayon de van der Waals (Å)	1,20	1,70	1,52	**1,47**	1,75	1,85
Longueur de liaison X-CH_3 (Å)	1,057	1,535	1,425	**1,382**	1,785	1,933
Energie de dissociation X-CH_3 (kcal/mol)	103,1	88,0	90,2	**108,1**	81,1	67,9

La liaison carbone-fluor est la liaison la plus forte connue entre un atome de carbone et un autre élément. Par exemple, une liaison F-CH_3 est plus forte de 5,0 kcal/mol qu'une liaison H-CH_3. La substitution d'une liaison C-H spécifique par une liaison C-F peut donc bloquer des processus métaboliques, notamment l'hydroxylation de liaisons C-H par la famille des enzymes cytochrome P-450. Cette stratégie a été très utilisée pour prévenir la désactivation *in vivo* des substances bioactives en introduisant du fluor aux niveaux des sites métaboliques.[39]

[32] O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 308–319.
[33] Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315–8359.
[34] Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (2), 422–518.
[35] Ojima, I. *Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology*; Wiley-Blackwell: Chichester, U.K, **2009**.
[36] Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68* (3), 441–451.
[37] Lide, D. R. *Handbook of Chemistry and Physics*, 86th ed.; CRC Press: New York, **2005**.
[38] Dean, J. A.; Lange, N. A. *Lange's Handbook of Chemistry*, 15th ed.; McGraw-Hill: New York, **1999**.
[39] Diana, G. D.; Rudewicz, P.; Pevear, D. C.; Nitz, T. J.; Aldous, S. C.; Aldous, D. J.; Robinson, D. T.; Draper, T.; Dutko, F. J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (8), 1355–1371.

3.1.2. Propriétés des composés organofluorés

La lipophilie est un paramètre essentiel en chimie médicinale, elle détermine la capacité d'une molécule à traverser les membranes biologiques. Il est connu que l'incorporation de fluor augmente le caractère lipophile des composés organiques, en particulier dans le cas de composés aromatiques. Cependant, l'introduction de fluor dans les composés aliphatiques entraîne une diminution de la lipophilie (à l'exception du 2,2,2-trifluoroéthanol). Par exemple, le pentane (log P = 3,11) est plus lipophile que le 1-fluoropentane (log P = 2,33) (Tableau 3).

Tableau 3 : Lipophilie de composés aromatiques (C_6H_5-X) et d'alcools fluorés

C_6H_5-X	log P_X - log P_H	Alcools	log P_F - log P_H
F	0,14	CF_3CH_2OH	0,68
Cl	0,71	$CF_3(CH_2)_2OH$	0,05
OH	-0,67	$CF_3(CH_2)_3OH$	0,02
CH_3	0,56	$CF_3(CH_2)_4OH$	-0,25
CF_3	0,88	$CF_3(CH_2)_5OH$	-0,89

Puisque le fluor est l'élément le plus électronégatif, des impacts significatifs sur l'acidité des fonctions voisines sont observés. Par exemple, les valeurs de p*K*a des acides carboxyliques, des alcools ou des amines protonées varient fortement lorsqu'il est incorporé à des composés bioactifs à proximité de ces fonctions. Ces substituants exercent de puissants effets sur l'affinité de liaison pour les récepteurs ou les enzymes ciblés, les activités biologiques et la pharmacocinétique de la molécule. En effet, l'introduction de groupement CF_3 sur une molécule augmente considérablement l'acidité de cette molécule. Les valeurs de p*K*a de CF_3CH_2OH, $(CF_3)_2CHOH$ et $(CF_3)_3COH$ sont de 12,4, 9,3 et 5,4 respectivement. La valeur de p*K*a du perfluoro-tert-butanol est de 0,7 unités supérieures à celle de l'acide acétique (Tableau 4).

Tableau 4 : Sélection de pKa d'acides et d'alcools fluorés

Acides	pKa	Alcools	pKa
CH_3COOH	4,76	CH_3CH_2OH	15,93
CH_2FCOOH	2,59	CF_3CH_2OH	12,39
CHF_2COOH	1,33	$(CF_3)_2CHOH$	9,30
CF_3COOH	0,50	$(CF_3)_3COH$	5,40

La présence d'un atome de fluor peut aussi modifier les préférences conformationnelles d'une molécule. Par exemple, le 2-fluoroéthanol adopte principalement la conformation *gauche*, plus stable de 1,0 kcal/mol que la conformation *anti*. Initialement, cette préférence était attribuée à la formation possible de liaisons hydrogènes F-H-O intramoléculaires en plus de l'effet *gauche*. Cependant, il a été

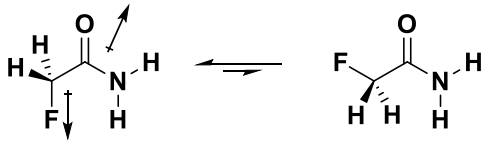
découvert par la suite que le 1-fluoro-2-méthoxyéthane, qui ne pouvait pas former de liaison hydrogène, adoptait également la conformation *gauche* comme structure prédominante. Cette découverte a clairement éliminé la contribution de la liaison hydrogène F-H-O comme raison principale de la conformation *gauche* dominante du 2-fluoroéthanol, dans laquelle la liaison O-H est parallèle avec la liaison C-F (Figure 4). Cet effet s'explique par le recouvrement de l'orbitale antiliante de la liaison C-F de faible énergie par l'orbitale liante de la liaison C-H adjacente. C'est donc une stabilisation par hyperconjugaison qui favorise la conformation *gauche*.



Conformation *gauche* Conformation *anti*

Figure 4 : Préférences conformationnelles du 2-fluoroéthanol

La forte polarisation de la liaison C-F induit un moment dipolaire très important au sein d'une molécule fluorée. Ainsi, le dipôle créé par la liaison $C^{\delta+}$-$F^{\delta-}$ peut jouer un rôle déterminant dans la conformation d'une molécule. Par exemple, dans le cas d'un composé possédant une fonction amide adjacente, la conformation *trans* est très fortement favorisée par rapport à la conformation *cis* avec une différence d'énergie de 7,5 kcal/mol. Cette conformation préférentielle s'explique par la compensation stabilisante du moment dipolaire de la fonction amide avec celui de la liaison C-F (Figure 5).[40]



trans 0,0 kcal/mol *cis* 7,5 kcal/mol

Figure 5 : Énergies relatives des conformères du fluoroacétamide

3.1.3. Les composés azotés fluorés en chimie médicinale

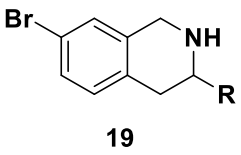
Les atomes de fluor et d'azote sont les éléments les plus présents en chimie médicinale grâce aux propriétés singulières du fluor et à l'importance des alcaloïdes et de leurs dérivés en chimie thérapeutique. Les amines fluorées sont devenues des motifs essentiels pour la découverte de nouveaux composés bioactifs.[41]

Par son électronégativité élevée, l'introduction d'un atome de fluor est une approche utile pour moduler la basicité des amines sans ajouter de polarité supplémentaire, avec des effets prévisibles quantitativement sur la base du nombre d'atomes de fluor et de leur position par rapport à l'atome d'azote. La substitution successive des atomes d'hydrogènes par des atomes de fluor du groupement

[40] Banks, J. W.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; O'Hagan, D.; Rzepa, H. S.; Martin-Santamaria, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, No. 11, 2409–2411.
[41] Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (14), 5822–5880.

méthyle entraîne une réduction progressive de la basicité des tétrahydroisoquinoléines fluorées **19** (Tableau 5). Cela peut permettre d'améliorer la biodisponibilité de molécules azotées. En effet, la diminution du p*K*a d'une amine peut rendre sa protonation plus difficile dans le milieu physiologique, favorisant son passage à travers les membranes lipidiques.

Tableau 5 : Basicité d'une tétrahydroisoquinoléine en fonction du nombre de fluor introduit



19

R	*pKa*
CH_3	9,29
CH_2F	7,77
CHF_2	6,12
CF_3	4,33

De plus, la présence de fluor dans un composé bioactif peut ralentir son métabolisme oxydatif. Cette stratégie a été utilisée pour le développement de l'aprépitant, commercialisé par les laboratoires Merck & Co. Inc. sous le nom d'*Edemd®*, un antagoniste du récepteur à neurokinine 1. L'atome de fluor en position *para* sur un aromatique bloque le métabolisme oxydatif et les groupements CF_3 permettent d'améliorer le passage des barrières encéphaliques (Figure 6).[42]

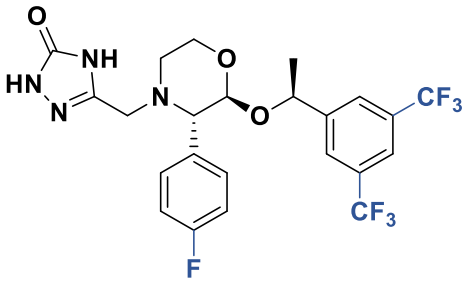


Figure 6 : Structure de l'aprépitant

3.2. Réactions de fluoration stéréocontrôlées

Au cours des dix dernières années, l'importance croissante des molécules contenant du fluor et le développement de sources de fluor stables et commerciales ont permis une extension de la chimie du fluor en synthèse organique. Cela a entraîné une accélération dans le développement de nouvelles méthodes de fluoration, et dans ce contexte, l'introduction stéréocontrôlée d'atomes de fluor dans les molécules organiques reste un défi majeur en synthèse organique.[43] Les méthodes de fluoration catalytiques énantiosélectives ont inévitablement pris du retard par rapport à leurs analogues non

[42] Jiang, J.; Bunda, J. L.; Doss, G. A.; Chicchi, G. G.; Kurtz, M. M.; Tsao, K.-L. C.; Tong, X.; Zheng, S.; Upthagrove, A.; Samuel, K.; Tschirret-Guth, R.; Kumar, S.; Wheeldon, A.; Carlson, E. J.; Hargreaves, R.; Burns, D.; Hamill, T.; Ryan, C.; Krause, S. M.; Eng, W.; DeVita, R. J.; Mills, S. G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (9), 3039–3046.
[43] Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (2), 826–870.

contrôlées,[44] car la compréhension des modes de réactivité des nouveaux réactifs de fluoration doit en général être acquise avant de pouvoir être étendue à la catalyse énantiosélective.[45]

Il existe trois stratégies générales pour la création d'une liaison carbone-fluor dans une molécule organique, en fonction de la nature de l'atome de fluor : fluoration nucléophile, électrophile et radicalaire.

3.2.1. Fluoration électrophile

Les réactions de fluoration électrophiles avec des réactifs fluorants très oxydants tels que le fluor gazeux, les hypofluorites et les fluoroxysulfates peuvent être difficiles à réaliser sans équipement adéquat, en raison de leur forte réactivité. Dans les années 1990, des réactifs de fluoration électrophiles stables et plus faciles à manipuler ont été développés, tels que le *N*-fluorobenzène-sulfonimide (NFSI), la famille des *N*-fluoropyridinium et le Selectfluor® (1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo-[2.2.2]octane bis(tétrafluoroborates)) (Figure 7). Ainsi, le développement de ces réactifs électrophiles a permis de mettre au point des réactions de fluoration catalytiques énantiosélectives de substrats nucléophiles.

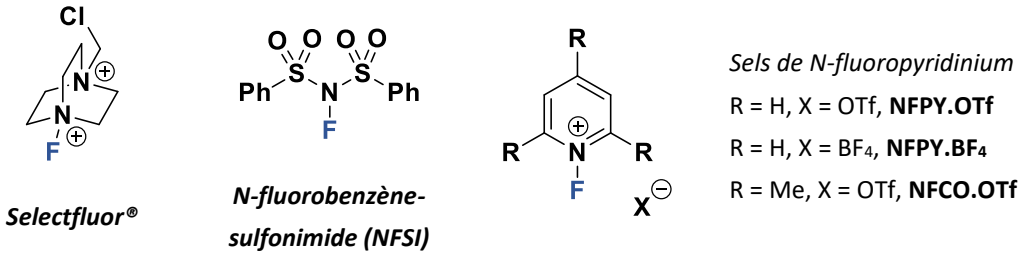


Figure 7 : Agents de fluoration électrophiles usuels

3.2.1.1. Par catalyse métallique impliquant des énolates

Les premières avancées en matière de fluoration asymétrique catalytique ont été réalisées en exploitant la réactivité des énolates de métaux de transition, ayant un mode de coordination bidenté sur un métal. Cette approche permet l'activation du substrat par la formation de son énolate, ainsi que la création d'un environnement chiral grâce à des ligands chiraux liés au métal de transition.

La première réaction de ce type a été mise au point par Hintermann et Togni en 2000.[46] Les auteurs expliquent qu'une quantité catalytique d'un acide de Lewis pourrait accélérer la fluoration des β-cétoesters en catalysant le processus d'énolisation. La fluoration des β-cétoesters acycliques **20** avec du Selectfluor® et un catalyseur au titane (TADDOLato) dans du MeCN a donné les produits fluorés **21** avec de bons rendements (> 80%) et jusqu'à 90% d'excès énantiomérique (e.e.) (Schéma 10). Par la suite, les auteurs ont mis au point un modèle stérique expliquant la sélectivité faciale de la fluoration, qui a été obtenu en combinant les données issues d'analyses aux rayons X et de la modélisation

[44] Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J.-D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (17), 9073–9174.
[45] Lectard, S.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (16), 2708–2732.
[46] Hintermann, L.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (23), 4359–4362.

moléculaire.[47] Bien que seuls quelques exemples dans la description originale atteignent les niveaux les plus élevés d'énantiosélectivité, c'est une étude influente qui a ouvert la voie à de nombreux travaux, notamment catalysés par des complexes de palladium, de cuivre ou de nickel.[43]

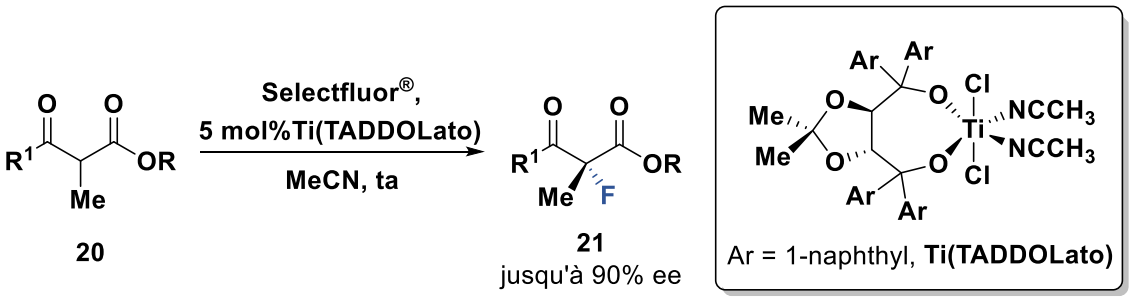


Schéma 10 : Fluoration énantiosélective par catalyse métallique impliquant des énolates

3.2.1.2. Catalysée par des métaux ne comportant pas d'énolates

En 2013, un exemple rare de fluoration asymétrique catalysée par un métal ne passant pas par un intermédiaire énolate, a été publié par Gagné.[48] Ils ont décrit une réaction de cyclisation/fluoration énantiosélective de polyènes **22** catalysée par un complexe de platine en association avec XeF_2. Il est noté que les complexes électrophiles de Pt(II) sont très efficaces pour déclencher les réactions en cascades cation-oléfine et que la liaison Pt-C finale pouvait être convertie en liaison C-F. En effet, le complexe isolé [(triphos)Pt-alkyl][BF_4] réagit rapidement avec XeF_2 pour donner le produit fluoré **23** (Schéma 11).

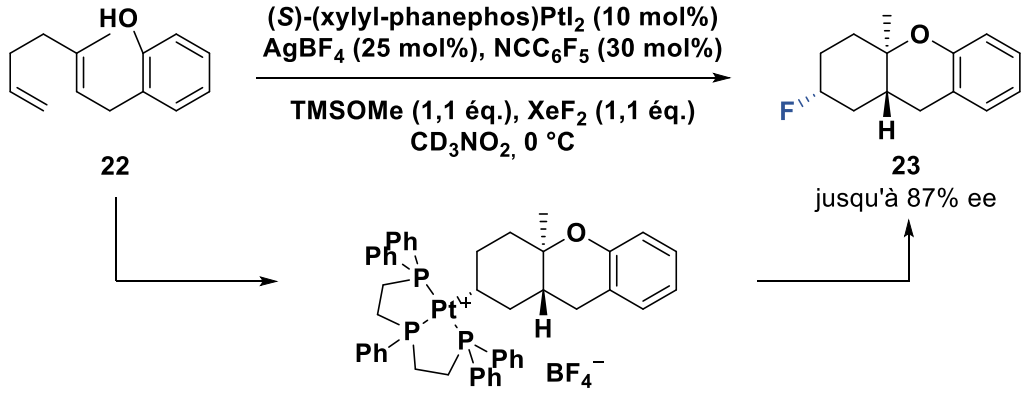


Schéma 11 : Cyclisation et fluoration énantiosélectives catalysées au platine de polyènes

Le groupe de Toste a rapporté une réaction multi-composants catalysé au palladium entre le Selectfluor®, un styrène **24** et un acide boronique, afin d'obtenir des composés monofluorés chiraux **25**.[49] Ils ont émis l'hypothèse que l'amide aromatique pourrait agir en tant que groupement directeur pour contrôler la régiosélectivité et pour stabiliser l'intermédiaire de Pd(IV) à haute valence avec le ligand bipyridine. Cela défavoriserait une réaction de couplage de type Heck oxydant, dans le but de

[47] Hintermann, L.; Perseghini, M.; Togni, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7* (1), 1421–1435.
[48] Cochrane, N. A.; Nguyen, H.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (2), 628–631.
[49] Talbot, E. P. A.; Fernandes, T. de A.; McKenna, J. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (11), 4101–4104.

favoriser la formation de la liaison C-F. Un ligand chiral de type pyridyl-oxazolidine a été utilisé et les produits fluorés désirés ont été obtenus avec de bons rendements et des énantiosélectivités élevées (Schéma 12).

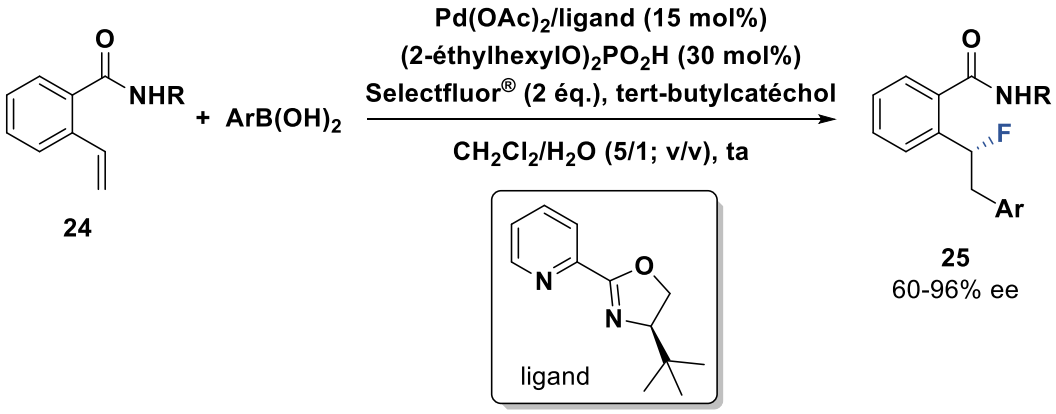


Schéma 12 : Réaction de fluoration multi-composant énantiosélective catalysée au palladium

3.2.1.3. Fluoration organocatalysée

Les réactifs chiraux *N*-fluorés ont été utilisés pendant longtemps en quantité stœchiométrique, en combinaison avec des dérivés de camphorsultames,[50] alors que la préparation de tels réactifs implique généralement des synthèses multi-étapes et le recours à des méthodes de fluoration complexes.[51] En 2000, Shibata[52] et Cahard[53] ont rapporté indépendamment que le mélange d'alcaloïdes de quinquina (DHQB et DHQA, Figure 8) avec du Selectfluor® produisait des sels de *N*-fluoroammonium des alcaloïdes de quinquina, stables et isolables. Il a été démontré que ces réactifs étaient efficaces pour la fluoration énantiosélective d'équivalents d'énolates, tels que les éthers de silylénol et les énolates de métaux.

[50] Davis, F. A.; Zhou, P.; Murphy, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (25), 3971–3974.
[51] Liu, Z.; Shibata, N.; Takeuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (22), 7583–7587.
[52] Shibata, N.; Suzuki, E.; Takeuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (43), 10728–10729.
[53] Cahard, D.; Audouard, C.; Plaquevent, J.-C.; Roques, N. *Org. Lett.* **2000**, *2* (23), 3699–3701.

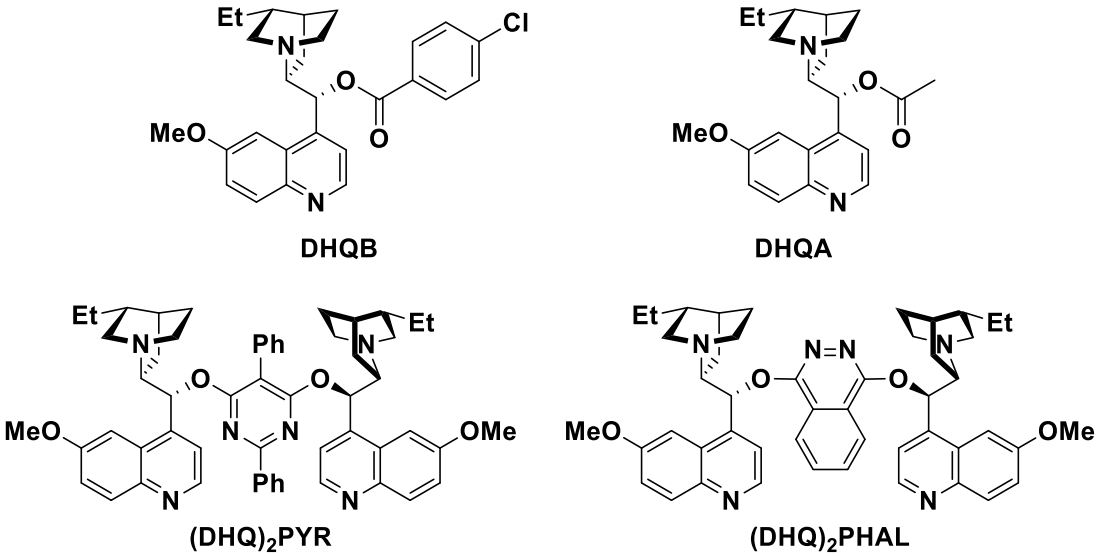


Figure 8 : Structures de dérivés d'alcaloïde de quinquina

En 2003, Gouverneur a décrit la première fluorodésilylation régio- et énantiosélective pour la formation de fluorures allyliques **27** à partir des allylsilanes **26** correspondants.[54] La réaction de fluorodésilylation électrophile a été développée en utilisant un mélange stœchiométrique de Selectfluor® et d'alcaloïde de quinquina $(DHQ)_2PYR$, permettant d'obtenir des excès énantiomériques jusqu'à 96% (Schéma 13).

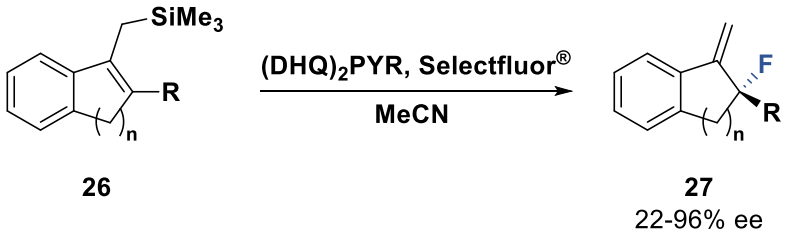
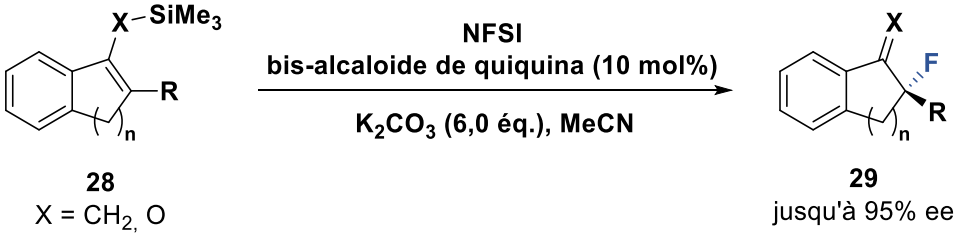


Schéma 13 : Fluorodésilylation énantiosélective développée par Gouverneur

En 2008, Shibata a modifié son approche pour réaliser pour la première fois un processus catalytique hautement énantiosélectif en utilisant le NFSI comme réactif de fluoration en combinaison avec des quantités catalytiques de pyrimidine ou phtalazine doublement substituée par des alcaloïdes de quinquina.[55] Les allylsilanes et les éthers de silylénol **28** subissent une réaction de fluorodésilylation énantiosélective permettant d'obtenir les composés fluorés **29** correspondants (Schéma 14). Le NFSI a été choisi comme réactif de fluoration car il produit moins de réactions secondaires que le Selectfluor® dans cette réaction. Un mécanisme est proposé selon lequel un excès de base formerait un intermédiaire de [*N*-fluoroammonium]$^+$[KCO_3]$^-$, dans lequel l'anion déclencherait la fluorodésilylation du substrat qui serait suivie du transfert énantiosélectif de l'atome de fluor sur le substrat.

[54] Greedy, B.; Paris, J.-M.; Vidal, T.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (28), 3291–3294.
[55] Ishimaru, T.; Shibata, N.; Horikawa, T.; Yasuda, N.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (22), 4157–4161.

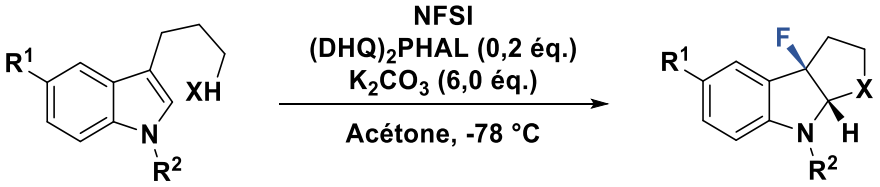


28
X = CH_2, O

29
jusqu'à 95% ee

Schéma 14 : Fluoration énantiosélective d'allylsilanes et d'éthers de silénols catalysée par un dimère d'alcaloïde de quiquina

En 2011, le groupe de Gouverneur a développé une réaction de fluorocyclisation énantiosélective d'indoles **30** catalysée par des alcaloïdes de quinquina.[56] Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'utilisation d'une quantité catalytique de $(DHQ)_2PHAL$ à -78 °C dans de l'acétone avec NFSI et un excès de K_2CO_3. Les rendements et les excès énantiomériques de la réaction catalytique sont comparables à ceux des réactions stœchiométriques correspondantes. Cette synthèse permet d'obtenir un atome de carbone asymétrique quaternaire fluoré et conduit à de nouveaux analogues fluorés de produits naturels comprenant le squelette hexahydropyrrolo[2,3-b]indole ou tétrahydro-2H-furo[2,3-b]indole **31** (Schéma 15).

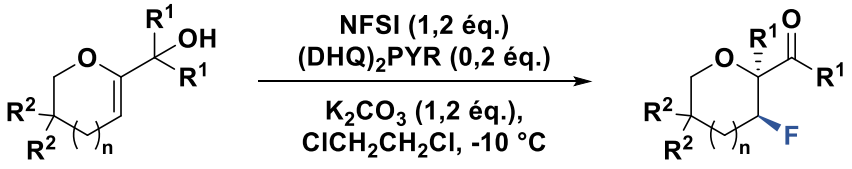


30
X = O, NTs, NBoc

31
jusqu'à 92% ee

Schéma 15 : Fluorocyclisation énantiosélective d'indoles prochiraux catalysée par des alcaloïdes de quiquina

En 2012, Tu a rapporté une réaction de fluoration avec réarrangement semi-pinacolique asymétrique d'alcools 2-oxa-allyliques **32** permettant d'obtenir des β-fluorocétones chirales **33**, catalysées par des dérivés d'alcaloïdes de quiquina (Schéma 16).[57] Des énantiosélectivités modérées à bonnes ont été obtenues en utilisant un mélange NFSI (1,2 éq.)/$(DHQ)_2PYR$ (0,2 éq.) avec K_2CO_3 comme base à -10 °C.



32

33
jusqu'à 93% ee

Schéma 16 : Fluoration d'alcools allyliques avec réarrangement semi-pinacolique

[56] Lozano, O.; Blessley, G.; Martinez del Campo, T.; Thompson, A. L.; Giuffredi, G. T.; Bettati, M.; Walker, M.; Borman, R.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (35), 8105–8109.
[57] Chen, Z.-M.; Yang, B.-M.; Chen, Z.-H.; Zhang, Q.-W.; Wang, M.; Tu, Y.-Q. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (41), 12950–12954.

En 2013, He a utilisé des *N*-fluorobenzènesulfonimides (NFSI) modifiés pour la fluoration énantiosélective d'oxindoles **34** en présence de $(DHQD)_2PHAL$ comme catalyseur (Schéma 17).[58] Ils ont étudié différents analogues dérivés de NSFI et il a été constaté que l'analogue portant des groupements tert-butyle entraînait une énantiosélectivité accrue dans la plupart des cas, bien que la vitesse de réaction et le rendement soient relativement faibles.

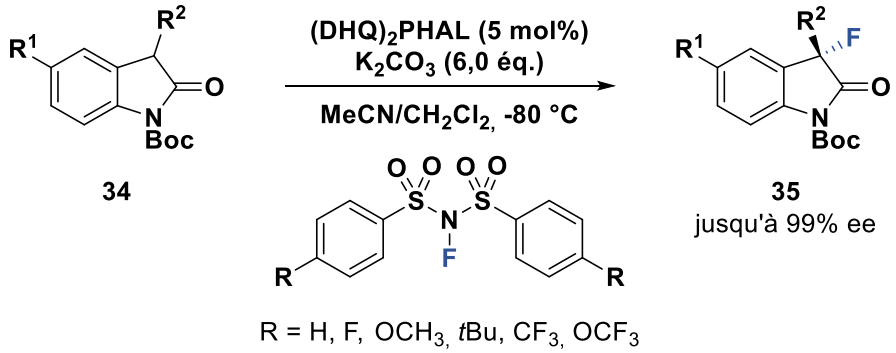


Schéma 17 : Fluoration énantiosélective d'oxindoles

Les progrès rapides de la catalyse énantiosélective passant par des intermédiaires énamines dans les années 2000[59] ont été rapidement étendus à la fluoration. En 2005, plusieurs groupes ont rapporté presque simultanément que la fluoration énantiosélective d'aldéhydes catalysée par des amines secondaires chirales passait par l'intermédiaire d'énamines (Schéma 18). Enders et Hüttl ont rapporté l'α-fluoration organocatalytique directe d'aldéhydes et de cétones en utilisant le Selectfluor® et la 4-hydroxyproline.[60] Cependant, seule une faible énantiosélectivité (36% e.e.) a été obtenue dans les meilleures conditions sur la cyclohexanone et dans le cas des aldéhydes, aucun excès énantiomérique n'est observé. Par la suite, beaucoup de méthodes ont été développées en modifiant le catalyseur chiral et la source de fluor électrophile pour améliorer les excès énantiomériques et étendre la synthèse à des cétones et aldéhydes variés.[43]

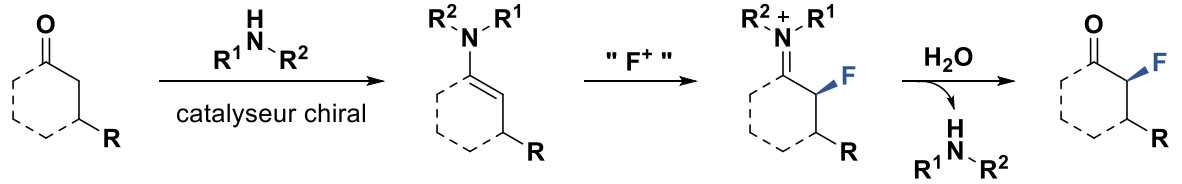


Schéma 18 : Réaction de fluoration par activation à l'énamine

Les catalyseurs azotés les plus utilisés sont des dérivés de la proline car ils apportent les meilleures énantiosélectivités. C'est le cas par exemple d'une réaction d'aminofluoration énantiosélective développée par Brenner-Moyer en 2010 permettant d'obtenir des β-fluoroamines à partir d'aldéhydes α,β-insaturées **36**.[61] En utilisant le catalyseur de Jørgensen-Hayashi (diarylprolinol), les produits

[58] Wang, F.; Li, J.; Hu, Q.; Yang, X.; Wu, X.-Y.; He, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (17), 3607–3613.
[59] Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12), 5471–5569.
[60] Enders, D.; Hüttl, M. R. M. *Synlett* **2005**, *2005* (06), 991–993.
[61] Appayee, C.; Brenner-Moyer, S. E. *Org. Lett.* **2010**, *12* (15), 3356–3359.

obtenus présentent des excès énantiomériques supérieur à 98%, avec des rapports diastéréomériques (*syn*:*anti*) supérieur à 90:10. Cette méthode efficace permet d'obtenir des β-fluoroamines chirales **37** en une étape (Schéma 19).

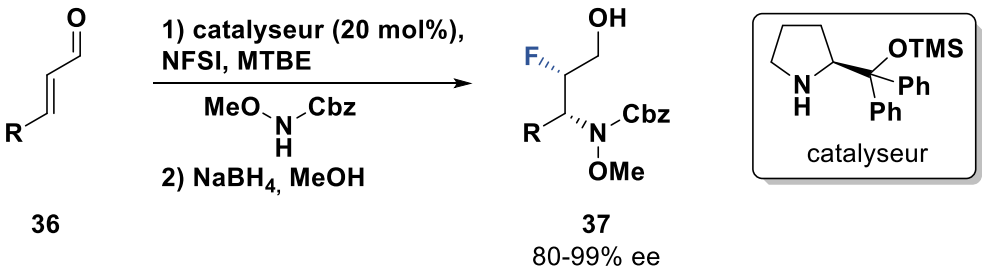


Schéma 19 : Synthèse énantiosélective de β-fluoroamines par catalyse à l'énamine

De façon similaire, Lindsley avait rapporté en 2009 la synthèse énantiosélective de β-fluoroamines chirales **39** à partir d'aldéhydes **38**.[62] Cette synthèse est réalisée en présence de NFSI avec un catalyseur imidazolidinone (20 mol%), à -20 °C dans un mélange *i*-PrOH/THF, suivi de l'addition directe de Boc-pipérazine et de $NaBH(OAc)_3$ (Schéma 20).

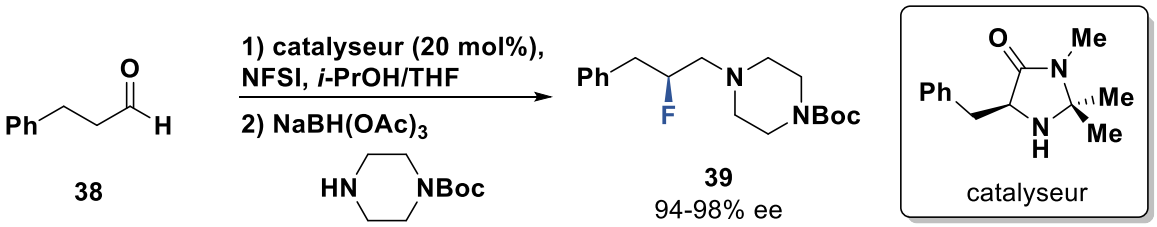


Schéma 20 : Synthèse énantiosélective catalytique de β-fluoroamines chirales.

En 2013, Toste a développé une réaction d'aminofluoration 1,4 asymétrique de diènes conjugués en utilisant la catalyse par transfert de phase avec des anions chiraux.[63] La fluoration 6-endotrig du substrat **40** conduit à un produit **41** contenant un fluor en position β d'un azote et en position allylique, les fluorures allyliques étant des motifs chimiques importants en synthèse organique[64] (Schéma 21).

[62] Fadeyi, O. O.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2009**, *11* (4), 943–946.
[63] Shunatona, H. P.; Früh, N.; Wang, Y.-M.; Rauniyar, V.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (30), 7724–7727.
[64] Pacheco, M. C.; Purser, S.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (6), 1943–1981.

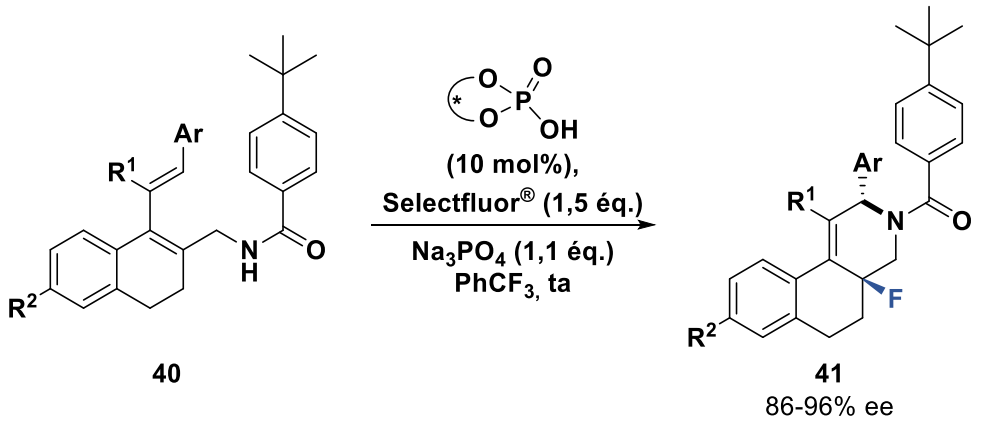


Schéma 21 : Aminofluoration 1,4 asymétrique de diènes conjugués par catalyse par transfert de phase

3.2.2. Fluoration nucléophile

Par rapport à leurs équivalents électrophiles, les sources nucléophiles de fluor ont été exploitées plus récemment dans le domaine de la catalyse asymétrique. Cela est attribué en partie aux difficultés rencontrées face à la basicité du fluor, par rapport à sa nucléophilie souvent assez faible. Cependant, différentes méthodes catalysées par des métaux de transition en combinaison avec des additifs pour augmenter la nucléophilie des ions fluorure ont été mises au point. Les méthodes les plus développées sont basées sur l'ouverture d'un époxyde par un ion fluorure avec un catalyseur chiral. Cependant, très peu d'exemples sont rapportés avec des composés azotés.[43]

La réaction de cyclisation de Prins est une méthode bien connue pour la synthèse stéréosélective de dérivés de tétrahydropyrane, les dérivés fluorés **42** peuvent être obtenus en utilisant une source de fluor nucléophile (Schéma 22). Quelques exemples de ces réactions ont été décrits ces dernières années avec divers réactifs de fluoration. Par exemple, $BF_3.OEt_2$ a été utilisé par les groupes de Nokami[65] et de O'Hagan.[66] Fuchigami a effectué la réaction dans le liquide ionique $Et_4NF.5HF$,[67] tandis que Saikia a utilisé du tétrafluorure de titane comme réactif de fluoration.[68]

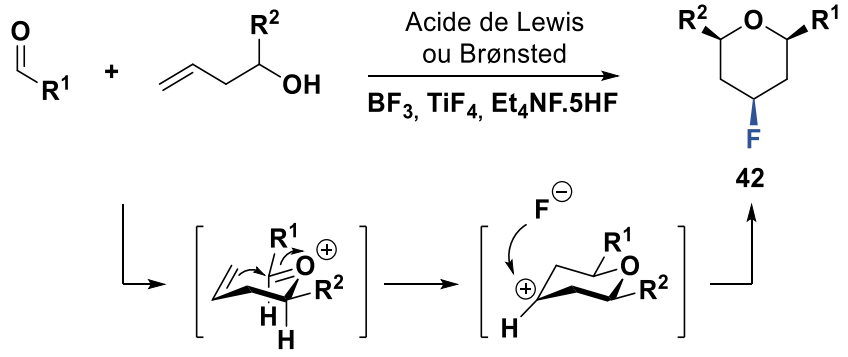


Schéma 22 : Cyclisation de Prins / Fluoration

[65] Kataoka, K.; Ode, Y.; Matsumoto, M.; Nokami, J. *Tetrahedron* **2006**, *62* (11), 2471–2483.
[66] Launay, G. G.; Slawin, A. M. Z.; O'Hagan, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6* (1), 41.
[67] Kishi, Y.; Inagi, S.; Fuchigami, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (1), 103–109.
[68] Bondalapati, S.; Reddy, U. C.; Kundu, D. S.; Saikia, A. K. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131* (3), 320–324.

En 2013, Kalow et Doyle ont rapporté une réaction d'ouverture énantiosélective d'aziridines **43**.[69] Bien que les complexes de cobalt et de salen se soient révélés efficaces pour l'activation des époxydes, ils ne le sont pas pour les aziridines protégées. Ainsi, l'utilisation d'une combinaison de deux acides de Lewis, un complexe chiral de Co(salen) et un co-catalyseur achiral à base de Ti(IV), a permis d'obtenir une réactivité et une énantiosélectivité optimales pour obtenir des *trans*-β-fluoroamines **44**. L'utilisation d'un groupement protecteur chélatant (picolinamide) est importante pour la réactivité (Schéma 23). Le système PhCOF/HFIP est une source de HF permettant sa formation *in situ*.

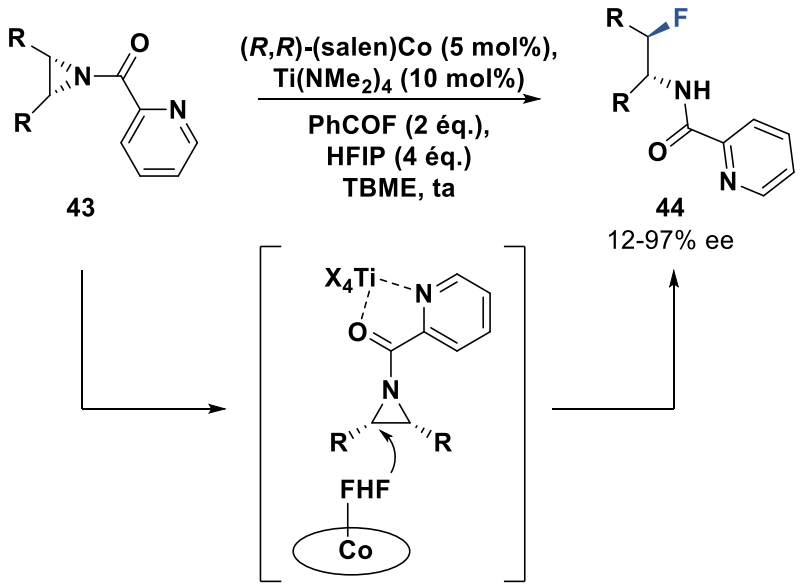


Schéma 23 : Ouverture énantiosélective d'aziridines par fluoration nucléophile

En 2010, Katcher et Doyle ont développé une réaction de fluoration énantiosélective de chlorures allyliques **45** catalysée par un complexe palladium-bisphosphine en présence de fluorure d'argent.[70] Ils ont émis l'hypothèse que la formation de liaisons C-F allyliques pouvait se produire par une approche de fluorure nucléophiles sur un intermédiaire électrophile Pd(II)-allyl. Des études d'attaque nucléophile sur un complexe de Pd(II)-allyl ont montré que des sources de fluorure plus basique entraînaient principalement l'élimination, seul AgF a conduit à de bons rendements. La précipitation d'AgCl a été proposée comme force motrice à la formation de la liaison C-F (Schéma 24).

[69] Kalow, J. A.; Doyle, A. G. *Tetrahedron* **2013**, *69* (27), 5702–5709.
[70] Katcher, M. H.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (49), 17402–17404.

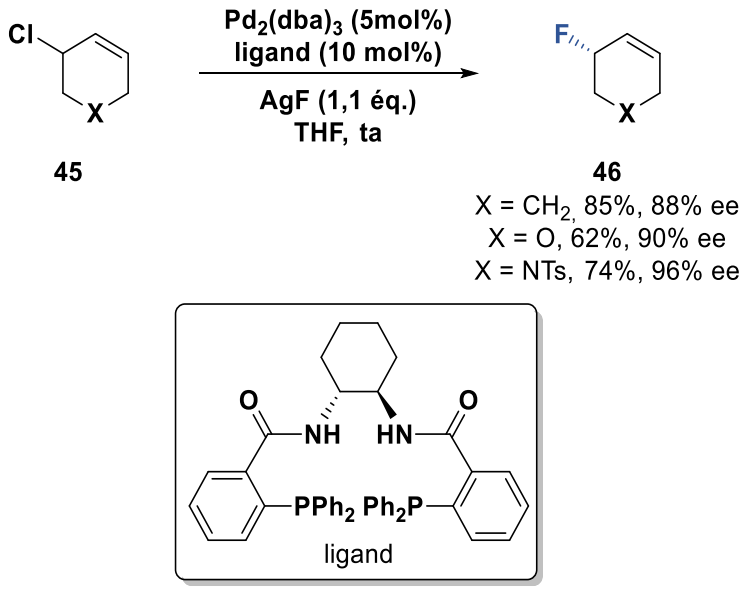


Schéma 24 : Fluoration énantiosélective de chlorures allyliques catalysée au Pd

3.3. Fluoration d'alcènes

La méthode la plus utilisée et générale pour la fonctionnalisation d'alcènes est l'addition d'un couple électrophile-nucléophile E-Nu (E = H, BR_2, Si, Hg, Sn, etc. ; Nu = X, CN, CHO, OH, CO, COOR, NR_2, etc.) sur la double liaison. La plupart des additions électrophiles suivent les règles de Markovnikov par la formation intermédiaire d'un carbocation extrêmement réactif qui est piégé par un nucléophile. Pour contrôler la sélectivité faciale d'approche du carbocation, la catalyse dirigée par un contre-ion chiral (« ACDC ») ou l'utilisation de catalyseurs énantioenrichis sont devenues des méthodes incontournables. De plus, la fluoration d'alcènes est restée pendant longtemps un objectif majeur pour l'introduction de fluor sur des petites molécules. Différentes méthodes permettant d'accéder à des composés mono- ou di-fluorés de manière stéréocontrolée à partir d'alcènes sont décrites dans la partie suivante.

3.3.1. Fluoration énantiosélective à l'iode hypervalent

En raison de la capacité de coordination de leur système π riche en électrons, les alcènes sont des substrats appropriés pour l'oxydation énantiosélective avec des catalyseurs électrophiles à base d'iode chiral.[71] Grâce au pouvoir redox de l'iode, des réactions de fluoration contrôlées d'alcènes ont été développées au cours de cette décennie.

L'un des premiers exemples de fluoration d'alcènes par utilisation d'iode hypervalent a été décrit en 2012. Une réaction d'aminofluoration intramoléculaire a été développée dans laquelle la fluoration se produit en présence de complexes HF/pyridine comme source de fluor et d'éthérate de trifluorure de bore ($BF_3.OEt_2$) comme activateur.[72] Sur la base de ces travaux, Nevado a développé la transformation énantiosélective à l'aide d'un réactif chiral hypervalent difluoroiodane(III) permettant d'obtenir les

[71] Flores, A.; Cots, E.; Bergès, J.; Muñiz, K. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (1), 2–25.
[72] Wang, Q.; Zhong, W.; Wei, X.; Ning, M.; Meng, X.; Li, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (43), 8566–8569.

pipéridines fluorées **47** souhaitées avec de bons excès énantiomériques (88% e.e.).[73] Par la suite, le groupe de Shibata a développé une méthode de fluoration avec une quantité catalytique de iodoarène, une source d'acide fluorhydrique (HF/Pyridine ou HF_{aq}) et de *m*CPBA.[74] Ce système est applicable à la fluoration de composés β-dicarbonylés et à l'aminofluoration intramoléculaire de ω-aminoalcènes **46** (Schéma 25). Mécanistiquement, la combinaison catalyseur/réactif a été proposée pour générer *in situ* une espèce oxydante de type $ArIF_2$. Dans le cas des aminoalcènes, l'oxydation de l'azote par $ArIF_2$ pourrait conduire à des intermédiaires aziridinium, qui sont ensuite ouverts par l'approche d'un ion fluorure pour conduire aux pipéridines fluorées chirales.

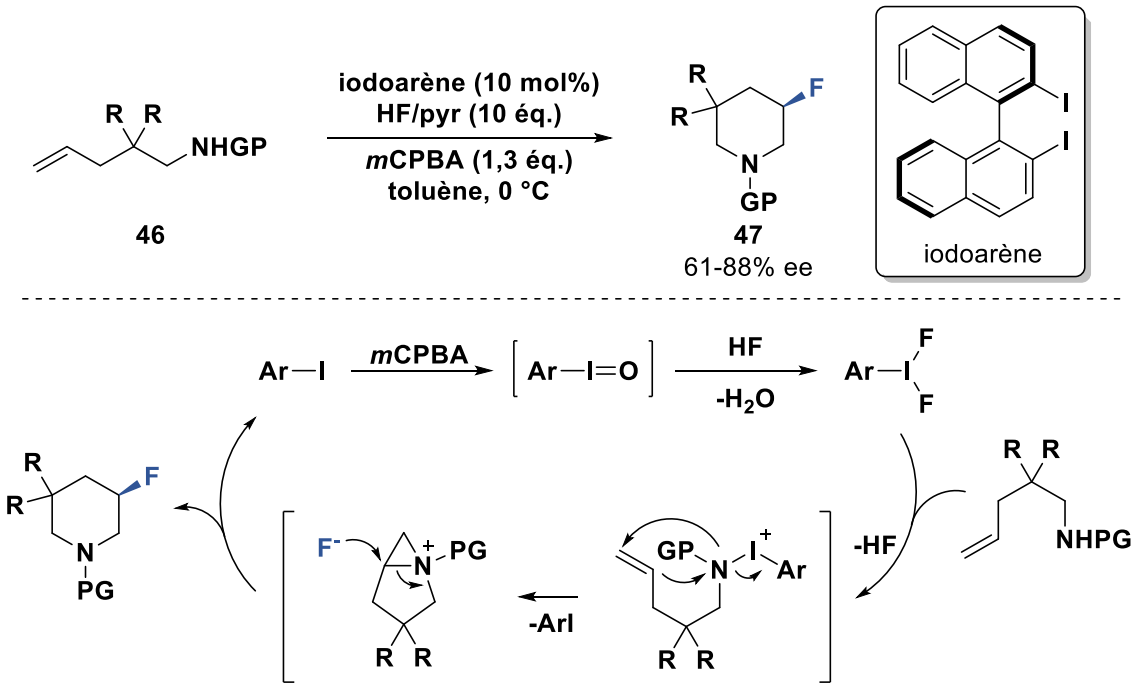


Schéma 25 : Réaction d'aminofluoration d'aminoalcènes et son mécanisme proposé

Le développement le plus récent de l'aminofluoration intramoléculaire d'amines allyliques **48** a été effectué par Jacobsen.[75] L'utilisation d'un système catalytique à l'iode(III) permet d'accéder aux α-fluoroaziridines **49** (97% e.e.) (Schéma 26). Bien que les cycles à 4 et 6 chaînons ne puissent pas être formés, la méthodologie a été étendue avec un exemple de cycle à 5 chaînons.

[73] Kong, W.; Feige, P.; de Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (9), 2469–2473.
[74] Suzuki, S.; Kamo, T.; Fukushi, K.; Hiramatsu, T.; Tokunaga, E.; Dohi, T.; Kita, Y.; Shibata, N. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (7), 2754–2760.
[75] Mennie, K. M.; Banik, S. M.; Reichert, E. C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (14), 4797–4802.

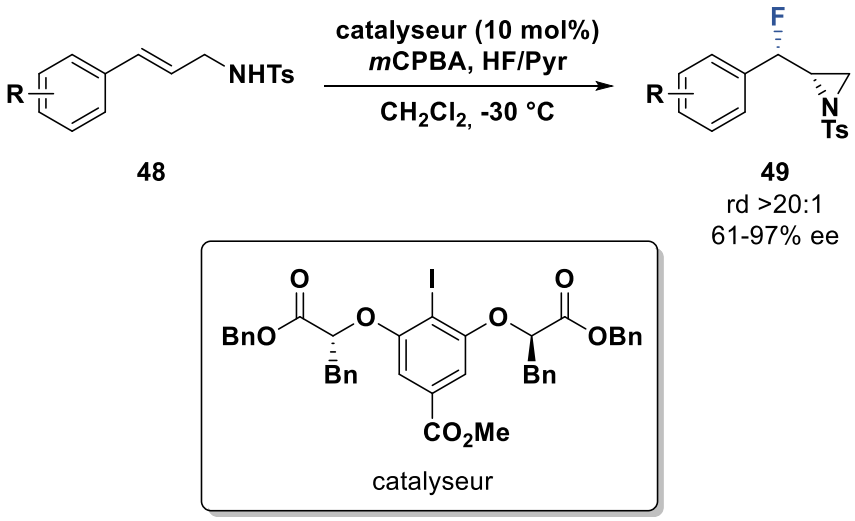


Schéma 26 : Réaction de fluoroamination énantiosélective catalytique

Gilmour a décrit en 2016 une réaction de difluoration vicinale d'alcènes simples **50** en présence de *para*-iodotoluène, de Selectfluor® et d'une source de fluor nucléophile (HF/pyridine, HF/Et_3N).[76,77] Il propose que la réaction s'effectue *via* la formation *in situ* de difluorure d'aryliodonium qui active l'alcène pour subir des attaques nucléophiles successives par des ions fluorure (Schéma 27). De plus, ses travaux ont révélé que l'utilisation d'un catalyseur iodé chiral peut contrôler modérément l'énantiosélectivité de la réaction de difluoration (un exemple à partir d'un éther d'allyle, r.e. 61:39). Plus récemment, un catalyseur iodé chiral a permis d'effectuer la même réaction de manière énantiosélective à partir de styrènes.[78]

[76] Molnár, I. G.; Gilmour, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (15), 5004–5007.
[77] Molnár, I. G.; Thiehoff, C.; Holland, M. C.; Gilmour, R. *ACS Catal.* **2016**, *6* (10), 7167–7173.
[78] Scheidt, F.; Schäfer, M.; Sarie, J. C.; Daniliuc, C. G.; Molloy, J. J.; Gilmour, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (50), 16431–16435.

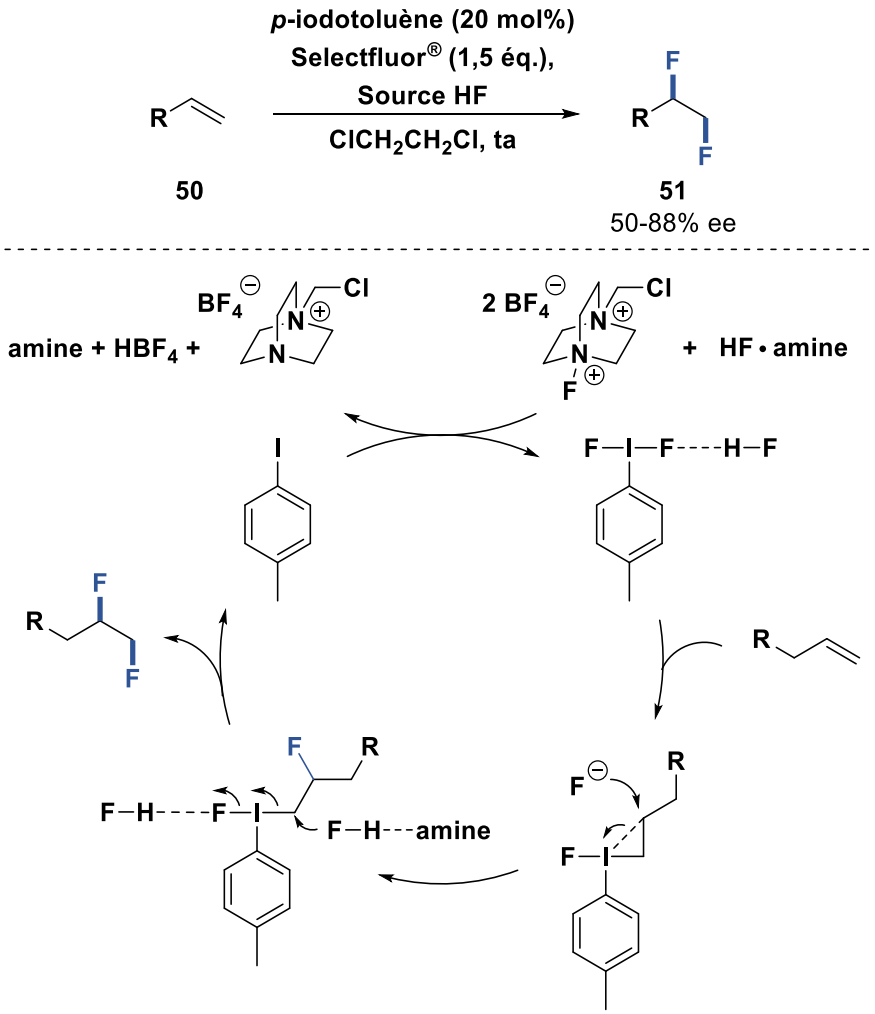


Schéma 27 : Difluoration vicinale d'alcènes et le mécanisme associé

Dans le même temps, Jacobsen a décrit une réactivité similaire mais énantiosélective avec des acrylamides **52**. La méthode de synthèse utilise une source de fluor nucléophile (HF/pyridine) et un oxydant *m*CPBA avec un catalyseur chiral iodé (Schéma 28).[79] Le mécanisme proposé consiste en la formation du catalyseur chiral à l'iode(III), qui oxyde l'alcène de manière stéréosélective avec la formation d'un ion iodonium. Les styrènes monosubstitués déficients en électrons conduisent aux produits de difluoration *syn* correspondants, tandis que les dérivés *o*-nitrostyrène et les acrylamides β,β-disubstitués ont conduit à une difluoration *anti*, qui résulterait d'une assistance anchimérique par le carbonyle. De plus, lorsque la réaction est effectuée avec un catalyseur chiral sur le substrat modèle, la synthèse conduit au produit souhaité avec un rapport diastéréomérique de 19:1 et un excès énantiomérique de 93%.

[79] Banik, S. M.; Medley, J. W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (15), 5000–5003.

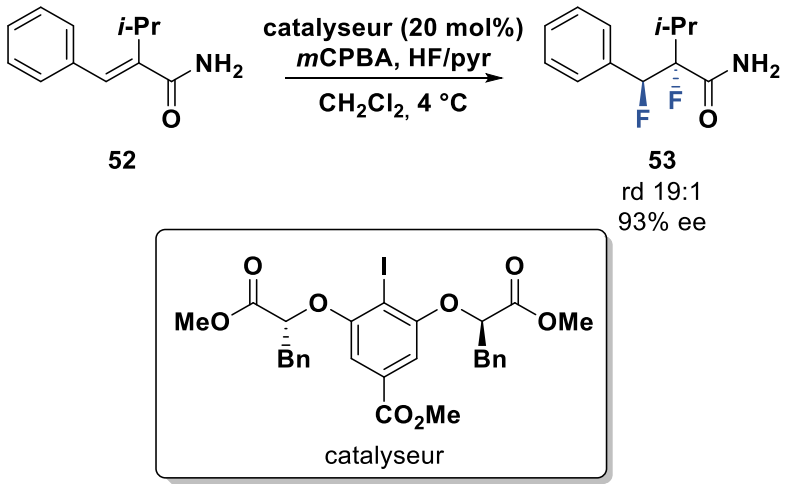


Schéma 28 : Fluoration vicinal énantiosélective d'acrylamides

Un autre exemple d'oxydation d'alcènes a été décrit par Jacobsen utilisant une approche catalytique et énantiosélective pour la synthèse de produits difluorés géminés **55** (Schéma 29).[80] Cette réaction implique une iodofluoration initiale, ensuite l'élimination réductrice requise de l'aryliodonium(III) ne découle pas de l'addition nucléophile classique, mais est déclenchée par une migration de l'aromatique impliquant la formation d'un ion phénonium. Après réarrangement, l'addition d'un ion fluorure conduit au produit difluoré *géminal*.

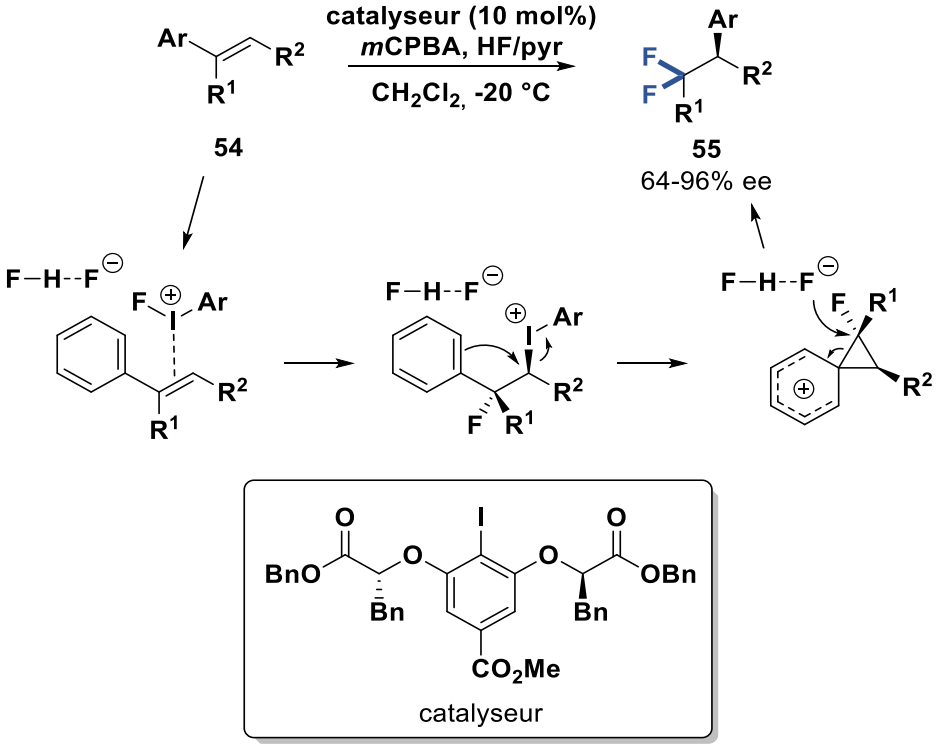


Schéma 29 : Difluoration géminale énantiosélective

[80] Banik, S. M.; Medley, J. W.; Jacobsen, E. N. *Science* **2016**, *353* (6294), 51–54.

Grâce à tous ces exemples, la formation de molécules fluorées chirales est possible à partir d'alcènes. Cependant, les méthodes développées s'appliquent sur des alcènes riches en électrons (styrènes, alcènes conjugués, alcènes polysubstitués) et peu fonctionnalisés. Dans le cas d'alcènes non activés, il est nécessaire d'avoir un catalyseur plus électrophile pour les activer. Ainsi, l'exploitation de conditions superacides pourrait ouvrir de nouvelles perspectives.

3.3.2. Hydrofluoration d'alcènes

En 2017, Xu et Hammond ont développé un nouveau réactif permettant d'effectuer l'hydrofluoration d'alcènes, HF-$KHSO_4$ (68% massique de HF).[81] L'anion bisulfate présente un comportement bifonctionnel : son extrémité -OH est fortement acide (p*K*a = 1,9) et son extrémité ionique -OK est un accepteur de liaisons hydrogène fort. Ainsi, $KHSO_4$ peut former un réseau de liaisons hydrogène avec plusieurs molécules de HF. Cette interaction de liaison hydrogène permet de condenser le HF gazeux et former un liquide stable à température ambiante et d'augmenter la nucléophilie des ions fluorure. Ainsi, l'extrémité acide active l'alcène tandis que l'extrémité accepteur de liaison hydrogène dirige l'approche nucléophile de HF. Une très grande variété d'alcènes non activés **56** peut être hydrofluorée en position γ ou δ d'une fonction oxygénée ou azotée (Schéma 30).

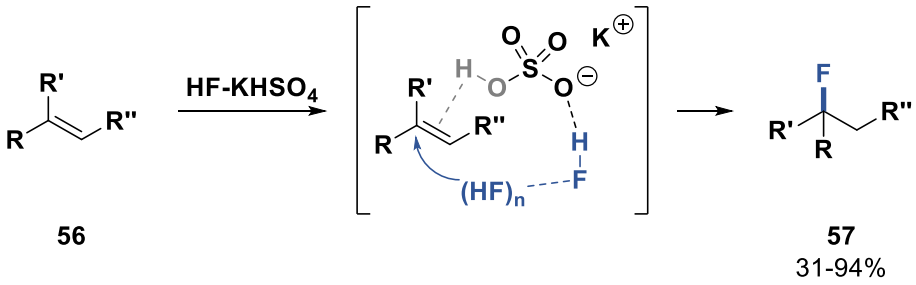


Schéma 30 : Hydrofluoration d'alcènes non activés avec HF-$KHSO_4$

Une réaction d'hydrofluoration catalytique d'alcènes **58** a été mise au point pour la première fois par le groupe de Gouverneur en 2014.[82] La réaction catalysée au palladium et en présence de Selectfluor® s'est révélée régiosélective et *syn* spécifique (Schéma 31). Le cycle catalytique proposé permet d'expliquer la nécessité d'un excès de Selectfluor® dans cette réaction. L'oxydation initiale du catalyseur conduit à l'espèce électrophile **A** qui permet d'activer le silane, donnant ainsi accès à l'espèce **B**. Une hydropalladation *syn* donne le complexe η^3-benzyle **C**. La fluoration électrophile de **C** avec le Selectfluor® conduit au dication **D**. L'élimination réductrice forme alors le produit hydrofluoré **59** et régénère le catalyseur **A**. De plus, l'utilisation d'un ligand chiral de type T-binap a permis d'obtenir le produit (*S*)-2-(1-fluoroéthyl)naphtalène avec 80% de rendement et 80% e.e., démontrant la faisabilité d'une addition énantiosélective de HF sur des alcènes.

[81] Lu, Z.; Zeng, X.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (50), 18202–18205.
[82] Emer, E.; Pfeifer, L.; Brown, J. M.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (16), 4181–4185.

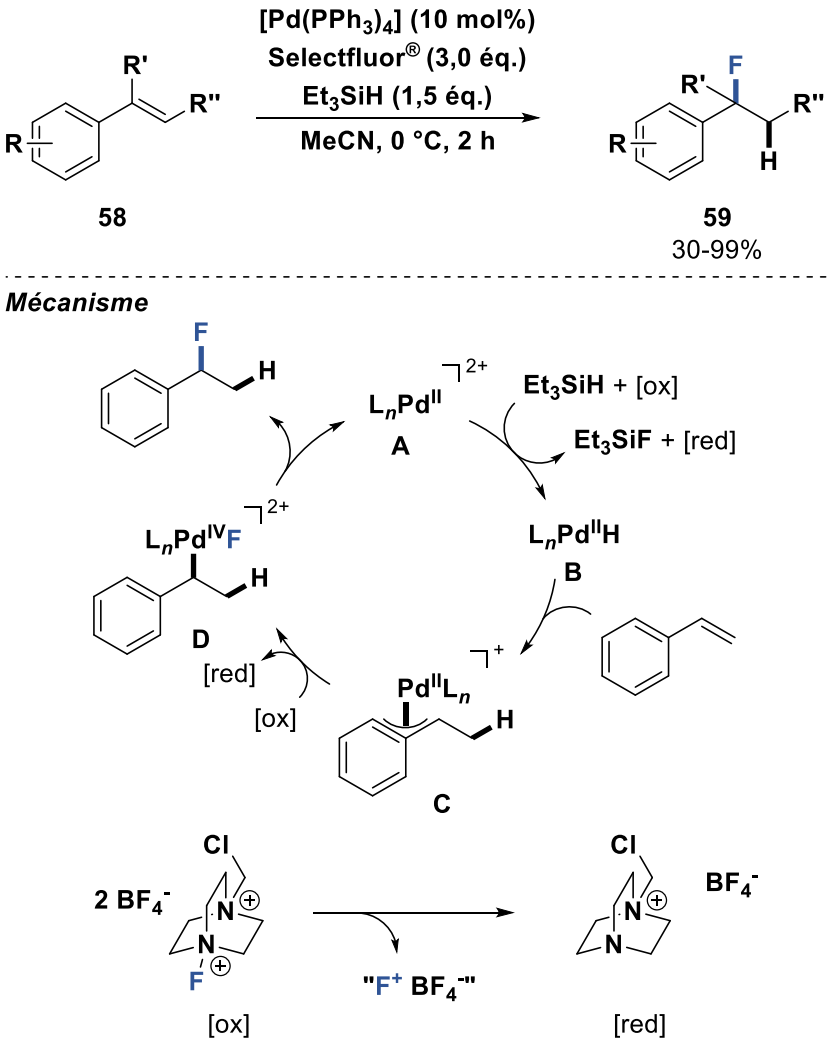


Schéma 31 : Hydrofluoration syn spécifique développée par Gouverneur

Au laboratoire, des réactions de fluoration ont été développées grâce à l'activation superélectrophile de composés azotés insaturés en milieu superacide HF/SbF_5.[83] Malgré la faible nucléophilie des ions fluorure dans le milieu, les espèces très électrophiles formées dans ce milieu peuvent réagir avec ces ions. Ainsi, des amines β-fluorées **61** peuvent être obtenues à partir d'amines insaturées **60** après réaction d'hydrofluoration (Schéma 32).[84]

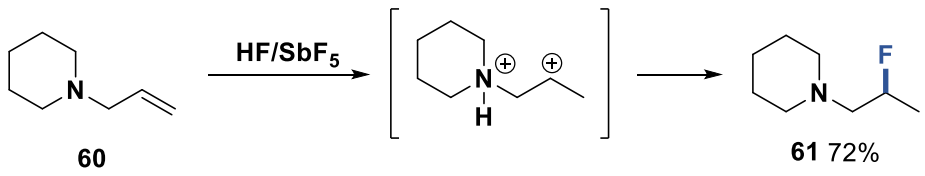


Schéma 32 : Réaction d'hydrofluoration d'une amine allylique dans HF/SbF_5

[83] Michelet, B.; Carreyre, H.; Lecornué, F.; Mingot, A.; Thibaudeau, S. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *214*, 68–79.
[84] Thibaudeau, S.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Karam, O.; Zunino, F. *Chem. Commun.* **2007**, 3198–3200.

Il est également possible d'effectuer des réactions d'hydrofluoration sur des sulfonamides[25] et des anilines insaturées.[27] Dans des conditions « fluorantes » (8 mol% de SbF_5 dans HF), les composés β-fluorés **63** et **65** sont obtenus sélectivement, bien qu'en compétition avec des réactions de type Friedel-Crafts décrites précédemment (Schéma 33).

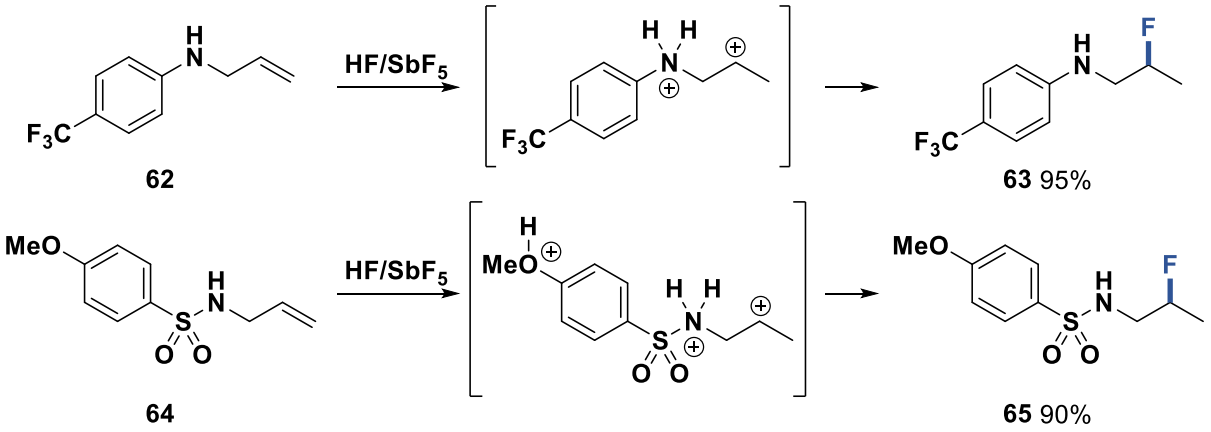


Schéma 33 : Hydrofluoration d'anilines et de benzènesulfonamides insaturées

Des réactions tandem cyclisation/fluoration peuvent être effectuées en milieu superacide après réaction de diallylamines **66**.[85] Des pipéridines fluorées **67** sont ainsi obtenues en une seule étape. Le dication ammonium-carbénium généré par protonation d'un alcène va être piégé par le second alcène, conduisant à un réarrangement pour obtenir un carbocation plus stable. Celui-ci est ensuite piégé par les ions fluorure du milieu pour conduire aux 4-fluoropipéridines après hydrolyse (Schéma 34).

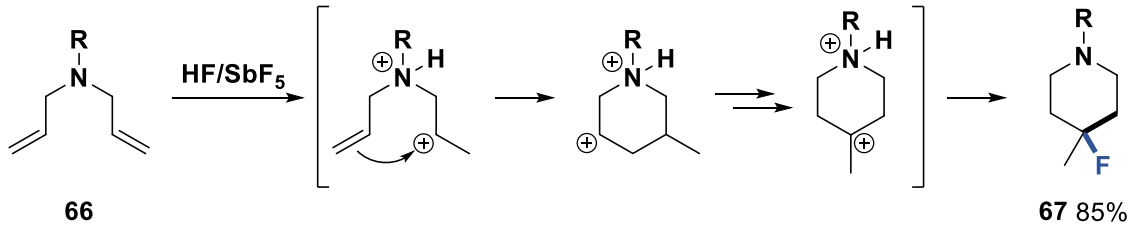
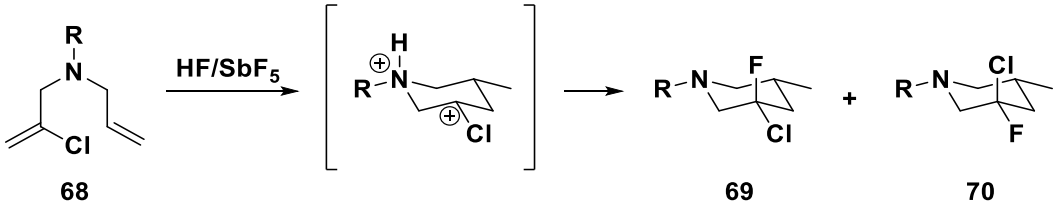


Schéma 34 : Réaction de cyclisation/fluoration

Un exemple de fluorocyclisation diastéréosélective a été observé en utilisant une diallylamine substituée par un atome de chlore **68**.[86] Après réaction du diène chloré dans le milieu HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) à -50 °C, la pipéridine fluorée chlorée a été formée avec un rendement de 73% et sous la forme d'un mélange de deux diastéréomères **69** et **70** (9:1) en faveur du couple d'énantiomères où le fluor est en position axiale (Schéma 35).

[85] Vardelle, E.; Gamba-Sanchez, D.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Thibaudeau, S.; Marrot, J. *Chem. Commun.* **2008**, No. 12, 1473–1475.
[86] Vardelle, E.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Bachmann, C.; Marrot, J.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (16), 6025–6034.



68 **69** **70**

Schéma 35 : Fluorocyclisation diastéréosélective en milieu superacide

La diastéréosélectivité de la réaction peut être expliquée par l'approche préférentielle d'une espèce fluorante du côté du proton de l'ion ammonium, favorisant la formation d'un dipôle N^+-H···F-C. En effet, Synder et Lankin ont montré par des expériences RMN et par calculs DFT que les ions 3-fluoropipéridinium adopte une conformation unique en solution où les liaisons N^+-H et C-F pointent en position axiale.[87] La rupture de la liaison C-F étant également envisageable en conditions HF/SbF_5, l'enrichissement en diastéréomère majoritaire (C-F axial) pourrait également s'expliquer par un contrôle thermodynamique en faveur des diastéréomères ammonium les plus stables.

Cependant, ces réactions activées par des superacides sont limitées par l'absence de versions stéréosélectives. Cette limitation est due au caractère superélectrophile essentiel des intermédiaires cationiques générés et à la nécessité d'être dans un environnement très acide non nucléophile, éliminant la possibilité d'utiliser une stratégie de contre-ions chiraux de manière catalytique.[88] Développer une approche stéréosélective permettant d'accéder à des composés azotés fluorés après activation superélectrophile en milieu superacide pourrait être considérée comme une réelle avancée dans le domaine.

[87] Sun, A.; Lankin, D. C.; Hardcastle, K.; Snyder, J. P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11* (5), 1579–1591.
[88] Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (2), 534–561.

CHAPITRE 1 :

Activation superélectrophile ammonium-carboxonium : exploitation de dications chiraux en milieu superacide

L'objectif de ce premier chapitre de thèse est d'exploiter la formation temporaire de dications chiraux ammonium-carboxonium afin d'accéder à des amines fluorées chirales. A notre connaissance, la formation et l'exploitation de dications (polycations) chiraux reste très limité en synthèse organique.

Il est connu que des substituants sur des ions carboxonium cycliques ont une influence sur leur comportement conformationnel et sur leur réactivité. Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que, après protonation d'une amine insaturée possédant un centre asymétrique, le piégeage stéréosélectif par un groupement carbonyle du dication ammonium-carbénium pourrait se produire en superacide. Les dications ammonium-carboxonium chiraux intermédiaires, présentant une conformation privilégiée en solution et une stabilité suffisante, devraient exercer un stéréocontrôle sur leur piégeage par un nucléophile et ainsi permettre d'accéder à des amines fonctionnalisées (fluorées) diastéréoenrichies (Figure 9).

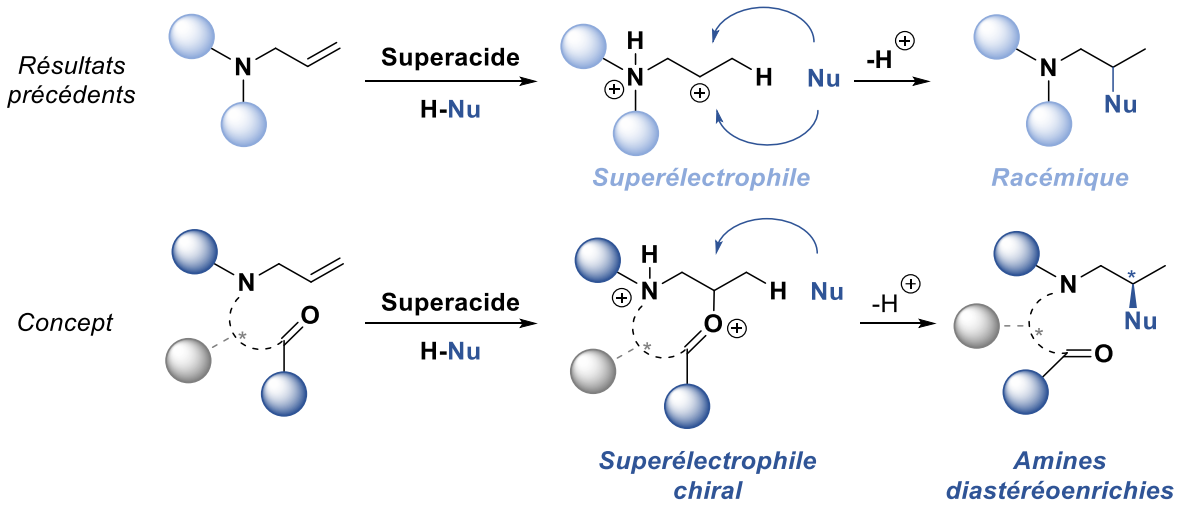


Figure 9 : Exploitation d'un superélectrophile chiral pour la synthèse stéréosélective en milieu superacide

1. État de l'art : réactivité des ions carboxonium cycliques

1.1. Introduction

Un ion carboxonium est une espèce chimique caractérisée par un carbone hybridé sp^2, un substituant oxygéné et une charge globale positive délocalisée entre les atomes de carbone et d'oxygène. Il est représenté par deux structures de résonance limites, l'une sous la forme d'un ion carboxonium avec la charge formelle sur l'atome d'oxygène et l'autre sous la forme d'un ion carbénium avec la charge positive sur l'atome de carbone (Figure 10). La polarisation de la liaison π est décrite par une forme de résonance carbocation secondaire, avec une charge formelle positive sur le carbone. En s'appuyant sur la théorie des orbitales moléculaires frontières, l'orbitale moléculaire de plus basse énergie inoccupée (LUMO) de l'ion oxocarbénium est une orbitale π* située sur l'atome de carbone. Par conséquent, en cas d'attaque nucléophile, le carbone est le site électrophile. La structure de Lewis la plus plausible pour un ion oxocarbénium est donc une double liaison oxygène-carbone, l'atome

d'oxygène étant lié à un groupement supplémentaire et prend par conséquent une charge formelle positive.

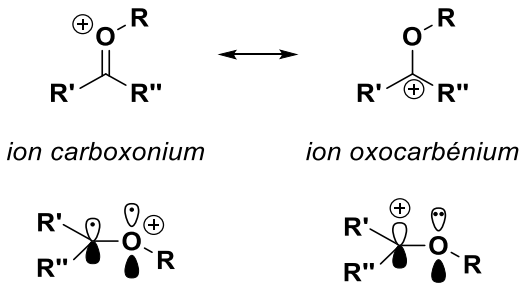


Figure 10 : Ions carboxonium et oxocarbénium

Les ions oxocarbénium sont des intermédiaires très utilisés dans les synthèses de composés oxygénés : les acétals, les α-halogénoéthers, les éthers vinyliques, les cétones insaturées, etc. Ils déterminent la réactivité de ces composés et leur mode de réactions. L'intérêt pour ces composés s'est donc accentué depuis les années 1960 et un nombre important de publications décrit les aspects particuliers des ions oxocarbénium. Des progrès particulièrement marqués dans ce domaine ont été obtenus en spectroscopie RMN par l'utilisation des milieux superacides, qui permettent la génération de cations, tels que des ions oxocarbénium, avec des temps de vie plus élevés qu'en milieu organique conventionnel.[89]

1.2. Formation d'ions carboxonium cycliques en conditions acides et superacides

Les méthodes de synthèse des ions oxocarbénium sont très variées.[90] Ils peuvent être formés par (a) protonation d'éthers de vinyle, (b) abstraction d'un ion halogénure à partir d'α-halogénoéthers ou (c) abstraction d'un groupement alkoxy à partir d'acétal avec un acide protique. Mais, la méthode la plus courante est (d) l'alkylation d'un motif carbonylé de façon intermoléculaire ou intramoléculaire pour former des ions alkoxycarbénium linéaires ou cycliques (Figure 11).

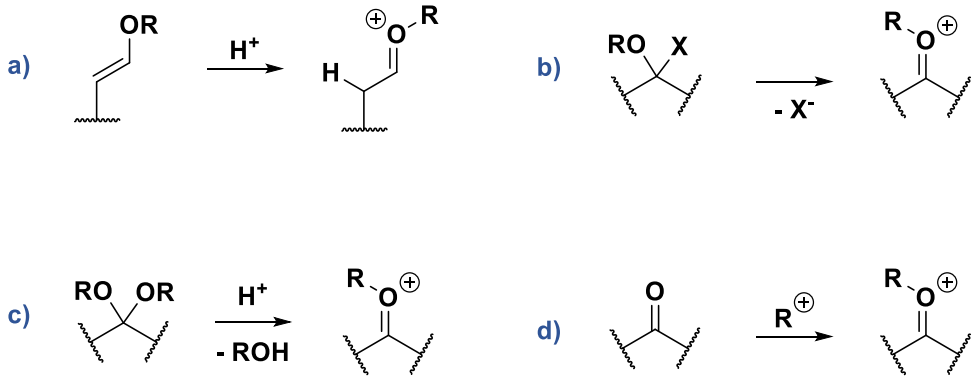
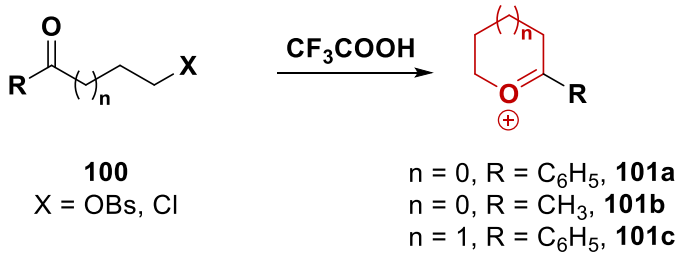


Figure 11 : Synthèses usuelles d'ions carboxonium

[89] Prakash, G. K. S.; Rasul, G.; Liang, G.; Olah, G. A. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100* (39), 15805–15809.
[90] Rakhmankulov, D. L.; Akhmatdinov, R. T.; Kantor, E. A. *Russ. Chem. Rev.* **1984**, *53* (9), 888–899.

En 1937, Meerwein a isolé pour la première fois des cristaux stables d'ions oxocarbénium obtenus par une réaction d'alkylation avec du tétrafluoroborate de triéthyloxonium et des aldéhydes ou des cétones.[91,92] Par la suite, différentes méthodes ont été mises au point pour former des ions oxocarbénium cycliques. La solvolyse de brosylates ou l'élimination d'un halogène sont des manières assez simples d'obtenir des équivalents de cations alkyles primaires.[93,94] Ainsi, la dissolution de brosylates de γ- ou δ-hydroxycétones **100** dans de l'acide trifluoroacétique conduit à la formation d'ions carboxonium cycliques à 5 ou 6 chainons **101a**, **101b** et **101c** (Schéma 36). Pour prouver leur formation, l'ion **101a** a été observé par RMN à partir de la γ-chlorobutyrophénone mise en solution dans du SO_2 ou dans de l'acétonitrile avec du $SbCl_5$.

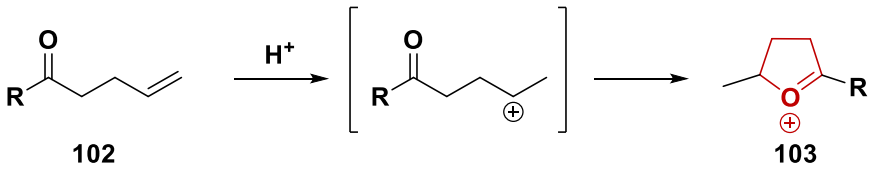


100
X = OBs, Cl

n = 0, R = C_6H_5, **101a**
n = 0, R = CH_3, **101b**
n = 1, R = C_6H_5, **101c**

Schéma 36 : Ions carboxonium cycliques formés à partir de brosylates ou d'halogènures

Une des méthodes qui a été la plus utilisée est la protonation de cétones insaturées. Lorsque la protonation du substrat sur l'alcène conduit à la formation d'un carbocation en position γ ou δ par rapport au groupement carbonyle, les cations sont stabilisés par le groupement carbonyle de façon intramoléculaire et conduisent à des ions cycliques à 5 ou 6 chaînons de type **103** (Schéma 37). Ces réactions de cyclisation peuvent être effectuées en milieu superacide et dans des milieux acides plus faibles tels que HBF_4,[95] $HClO_4$[96] et H_2SO_4.[97]



102 **103**

Schéma 37 : Ions carboxonium cycliques formés à partir de composés carbonylés insaturés

En 1972, Olah a étudié la protonation de composés carbonylés insaturés en milieux superacides grâce à des expériences RMN *in situ* à basse température.[98] Les aldéhydes et cétones α,β-insaturés aliphatiques sont monoprotonés sur l'oxygène du carbonyle dans le milieu $HSO_3F/SbF_5/SO_2ClF$ à -60 °C. Dans le cas des cétones γ,δ-insaturées aliphatiques, tels que la 5-hexèn-2-one **102a** et la 6-méthyl-5-

[91] Meerwein, H.; Hinz, G.; Hofmann, P.; Kroning, E.; Pfeil, E. *Journal f. Prakt. Chemie* **1937**, *147* (10–12), 257–285.
[92] Meerwein, H.; Hederich, V.; Wunderlich, K. *Arch. Pharm.* **1958**, *291* (11), 541–554.
[93] Ward, H. Roy.; Sherman, P. Dwight. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (16), 4222–4224.
[94] Ward, H. R.; Sherman, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (14), 3812–3817.
[95] Dimroth, K.; Mach, W. *Angew. Chem.* **1968**, *80* (12), 489–490.
[96] Rundel, W.; Besserer, K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (40), 4333–4334.
[97] Larsen, J. W.; Ewing, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (20), 5107–5111.
[98] Olah, G. A.; Halpern, Y.; Mo, Y. K.; Liang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (10), 3554–3561.

heptèn-2-one **102b**, les intermédiaires diprotonés ne sont pas observés. Ces composés réagissent différemment en formant des ions carboxonium cycliques plus stables (**103a** et **103b**) dans le milieu $FSO_3H/SbF_5/SO_2ClF$ (Schéma 38).

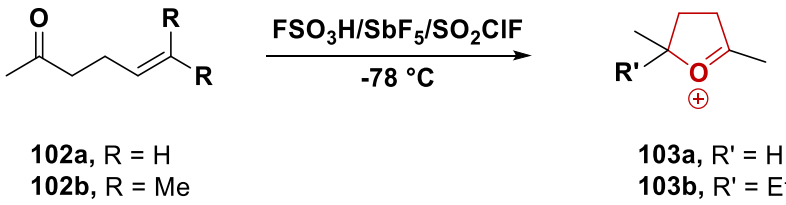


Schéma 38 : Ions carboxonium formés dans le milieu superacide $HSO_3F/SbF_5/SO_2ClF$ par G. Olah

Ainsi, la 5-hexèn-2-one est protonée réversiblement sur la fonction cétone en conditions superacides. La protonation sur la double liaison conduit alors au dication **104a** (Schéma 39a). Celui-ci peut être stabilisé de façon intramoléculaire par la fonction oxygénée sous forme neutre **105a** pour conduire à l'ion carboxonium cyclique **103a**. Dans le cas de la 6-méthyl-5-heptène-2-one, la diprotonation conduit initialement au dication **104b** (Schéma 39b). L'ion carboxonium cyclique résultant de la stabilisation du cation par la cétone sous forme neutre n'est pas observé : elle conduirait à un carboxonium cyclique à 6 chainons. L'ion **103b** résultant de l'isomérisation de **104b** en **105b** est obtenu.

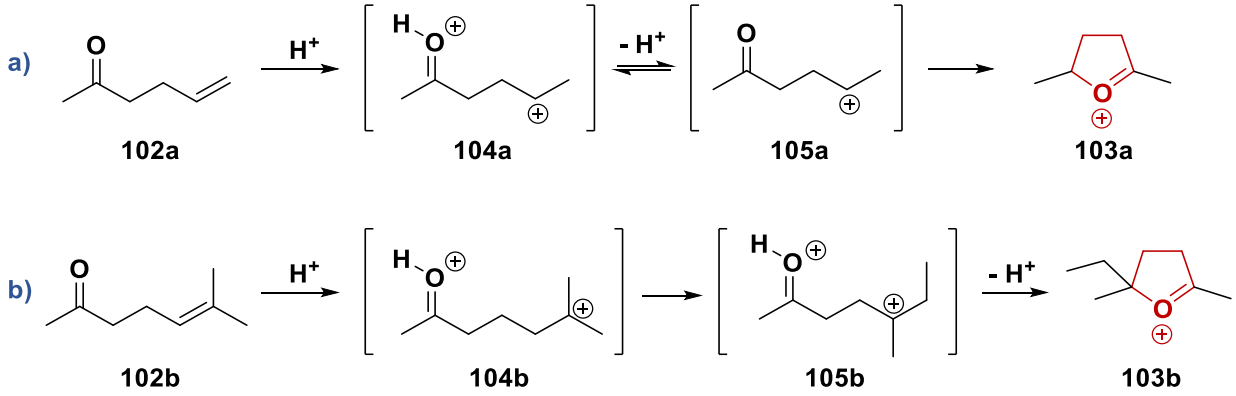


*Schéma 39 : Mécanismes proposés pour la formation de **103a** et **103b***

Brouwer a également étudié la protonation et la réactivité de différents systèmes carbonylés insaturés en conditions superacides (H_2SO_4, HF, FSO_3H/SbF_5, HF/SbF_5).[99] Ainsi, la réactivité du composé **102a** a été évaluée dans plusieurs milieux (Schéma 40). Dans l'acide fluorhydrique anhydre à -78 °C, l'ion monoprotoné sur le carbonyle est assez stable pour être observé par RMN ^1H en mélange avec l'ion carboxonium cyclique **103a** (20%). Mais lorsque la température de réaction est augmentée jusqu'à -40 °C, l'intermédiaire **104a** est totalement converti en **103a**. Dans HF/SbF_5 (9 mol% de SbF_5), la réaction de cyclisation est plus rapide puisque après 10 minutes à -75 °C, seul le composé cyclique **103a** est observé.

[99] Brouwer, D. M. *Rec. Trav. Chim.* **1969**, *88* (5), 530–544.

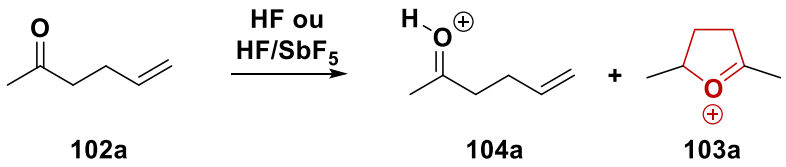


*Schéma 40 : Observation d'intermédiaires cationiques par RMN ^{1}H après réaction de la cétone **103a***

Dans le cas de la 5-méthyl-5-hexèn-2-one **106**, le composé cyclique **107** est observé exclusivement dans les solvants HF et HF/SbF_5 à -78 °C (Schéma 41). La vitesse de formation du cation cyclique est augmentée dans ces conditions du fait d'une basicité supérieure de l'alcène substitué par un groupement méthyle

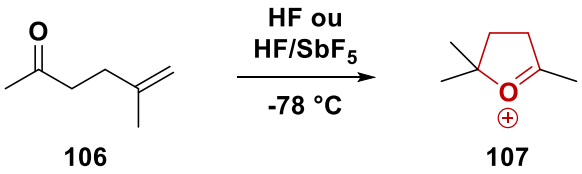
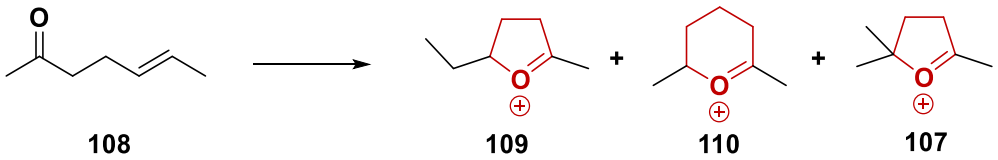


*Schéma 41 : Réactivité de la 5-méthyl-5-hexèn-2-one **106** en milieux superacides*

Dans le cas de la cétone **108**, des ions carboxonium cycliques sont obtenus (Figure 12). Les cations **109** et **110** sont obtenus en proportions variables selon la nature du superacide (H_2SO_4, FSO_3H, FSO_3H/SbF_5 ou HF) et la température utilisées. Seules des conditions plus drastiques conduisent à des ions différents. Dans le milieu HF/SbF_5 à -78 °C, l'ion carboxonium cyclique **109** est obtenu avec un ratio de 50% molaire, un ion non identifié est formé en mélange. Dans le même milieu à 18 °C, c'est l'ion carboxonium **107** qui est obtenu sélectivement, résultant d'une isomérisation poussée.



Solvant	*Température*		*% RMN ^{1}H*	
H_2SO_4	0 °C	55	45	-
FSO_3H	-78 °C	45	55	-
FSO_3H/SbF_5	-78 °C	20	80	-
HF	-78 °C	80	20	-
HF/SbF_5	-78 °C	50*	-	-
HF/SbF_5	18 °C	-	-	100

* un ion inconnu est observé en quantité égale

*Figure 12 : Réactivité de la 6-méthyl-5-hexèn-2-one **108** dans différents milieux superacides*

Ainsi, l'ensemble de ces travaux montre qu'en conditions superacides des carbocations secondaires ou tertiaires peuvent être stabilisés par des groupements carbonyles (en équilibre avec leur forme protonée)[100] de façon intramoléculaire.

1.3. Analyse conformationnelle d'ions carboxonium cyclique

1.3.1. Travaux de Bowen : ions non substitués

En 1991, Bowen a étudié la formation d'un ion oxocarbénium, ainsi que sa conformation à partir d'un modèle de type méthoxy-tétrahydropyrane.[101] Cette étude s'est portée sur des calculs *ab initio* (6-31G*). Afin de réduire le nombre de conformations à étudier, deux règles ont été mises en place. La première consiste à débuter les calculs à partir d'une conformation $^4C_1$ et la seconde à prendre en considération les interactions stériques possibles.

Six intermédiaires conformationnels sont mis en avant après ces premiers calculs. Afin de les optimiser, la longueur de liaison C_1-OHMe est augmentée de 1,6 à 2,1 Å, ce qui permet de mettre en avant trois nouveaux modèles d'état de transition. La dernière étape d'optimisation consiste à éliminer le méthanol afin de calculer les conformations pour l'ion carboxonium donnant alors deux états de transition possibles (Figure 13). Les deux conformations ^4E et $^4H_3$ de l'ion oxocarbénium sont alors proposées pour expliquer la stéréosélectivité observée lors de l'hydrolyse.

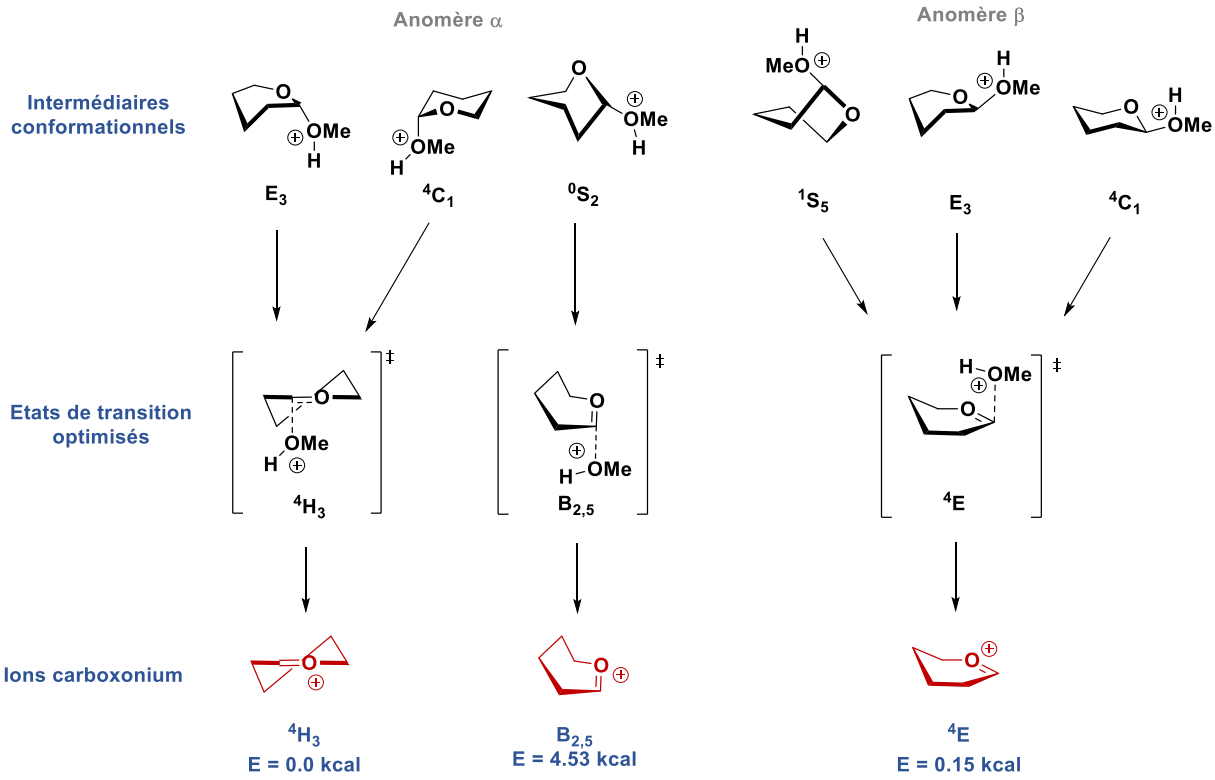


Figure 13 : Modélisation d'ions carboxonium non substitués par calculs théoriques

[100] Olah, G. A.; Calin, Mihai.; O'Brien, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (14), 3586–3590.
[101] Andrews, C. W.; Fraser-Reid, B.; Bowen, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (22), 8293–8298.

D'autres travaux ont été également réalisés pour calculer les conformations possibles de l'ion oxocarbénium avec la présence de groupements hydroxyles sur les carbones C3 et C4 en utilisant les calculs par mécanique moléculaire MM2.[102] Cette méthode prend en compte les interactions stériques et électrostatiques. Ainsi contrairement aux groupements méthyles, les substituants hydroxyles adoptent préférentiellement une configuration axiale dans la conformation demi-chaise $^{3}H_{4}$ (Figure 14). Cette préférence est attribuée à l'attraction électrostatique stabilisante entre la charge partiellement négative de l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle et le carbocation proche.

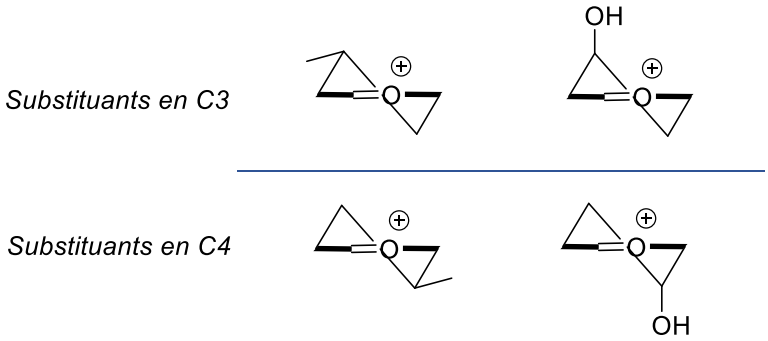


Figure 14 : Configuration privilégiée de substituants méthyles ou hydroxyles en conformation $^{3}H_{4}$

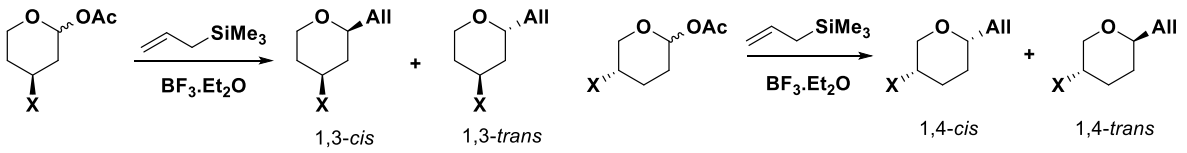
1.3.2. Travaux de Woerpel : ions polysubstitués

1.3.2.1. Étude d'ions carboxonium

Woerpel a également étudié la conformation d'ions oxocarbénium portant des substituants en position C3 et C4 de tétrahydropyranes.[103] L'objectif était de comparer la stéréosélectivité de la réaction de substitution nucléophile du groupement acétate anomérique par de l'allylsilane, selon que le substituant soit de type alkyle ou alkoxyle.

L'ion oxocarbénium de type tétrahydropyrane adopte préférentiellement une conformation de type demi-chaise.[104] La présence de substituants sur le cycle induit des effets stéréoélectroniques privilégiant certaines conformations. Cette étude permet de mettre en évidence des conformations de type demi-chaise de l'ion carboxonium avec le substituant OBn en position pseudoaxiale, tandis que le substituant méthyle va adopter une position pseudo-équatoriale (Figure 15). L'approche pseudoaxiale du nucléophile (recouvrement idéal de l'orbitale vide de l'ion carboxonium) se fait préférentiellement. Ainsi, pour ces ions carboxonium substitués en position C3 ou C4 par des substituants électronégatifs (alkoxy), l'orientation pseudoaxiale du substituant est favorisée et entraîne respectivement la formation du composé 1,3-*cis* et 1,4-*trans*. Dans le cas de substituants alkyles, l'approche axiale conduit aux composés 1,3-*trans* et 1,4-*cis*.

[102] Woods, R. J.; Andrews, C. W.; Bowen, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (3), 859–864.
[103] Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (1), 168–169.
[104] Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon Press, **1983**.



X	cis : trans	Rdt (%)
Me	1 : 99	69
OBn	89 : 11	94

X	cis : trans	Rdt (%)
Me	94 : 6	74
OBn	1 : 99	75
CH_2Bn	93 : 7	77

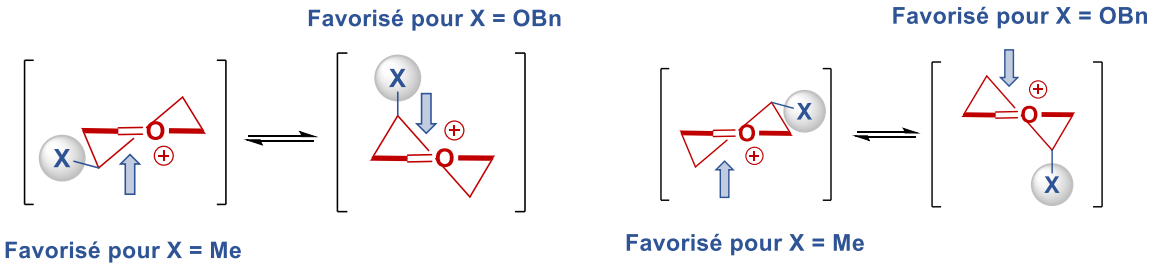
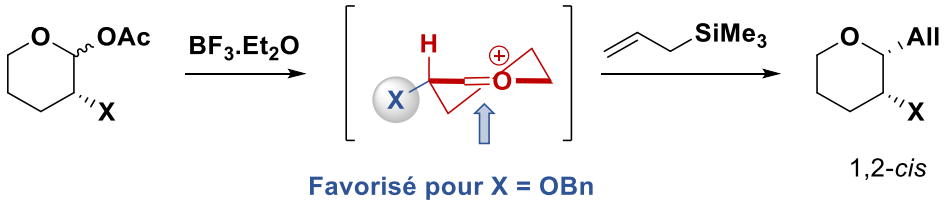


Figure 15 : Influence des substituants en C3 et C4 sur le tétrahydropyrane

En revanche, la présence d'un substituant électronégatif en position C2 induit l'orientation pseudo-équatoriale de ce substituant du fait de la stabilisation du carbocation par hyperconjugaison de la liaison C_2-H conduisant alors à des dérivés 1,2-*cis* (Figure 16).



X	cis : trans	Rdt (%)
Me	52 : 48	57
OBn	83 : 17	85

Figure 16 : Influence des substituants en C2

1.3.2.2. Étude d'ions dioxocarbénium

Les conformations des intermédiaires dans ces réactions ne peuvent être supposées que sur l'analyse des produits obtenus et les calculs de modélisation permettent de mieux comprendre leur structure et d'expliquer les sélectivités obtenues. Il n'existe aucune preuve expérimentale de l'existence de ces intermédiaires. Par conséquent, les sélectivités observées peuvent refléter les réactivités relatives des conformères en solution et non leurs énergies relatives à l'état fondamental. Pour résoudre cette difficulté, le groupe de Woerpel a cherché des preuves expérimentales des préférences conformationnelles de ces intermédiaires dans leur état fondamental. Les ions dioxocarbénium étant

plus stables que les ions oxocarbénium[105,106] dont la durée de vie dans les conditions utilisées en synthèse organique est extrêmement courte (environ 10^{-12} s)[3,107,108], ont donc été étudiés. L'étude de ces ions pourrait fournir des informations essentielles sur les préférences conformationnelles de leurs analogues oxocarbénium à condition qu'ils soient structurellement similaires.

Ainsi, des cristaux d'ions dioxocarbénium ont été obtenus par le groupe de Woerpel à partir de tétrahydropyranones et d'hexachloroantimonate de triéthyloxonium (Schéma 42).[109] Des études théoriques des ions dioxocarbénium substitués par un groupement alkyle ou alkoxyle en C4 ont révélé qu'ils présentaient des préférences conformationnelles similaires à celles des cations décrits par Bowen. En conséquence, les sels d'ions dioxocarbénium **112** et **113** ont été préparés (Figure 17).

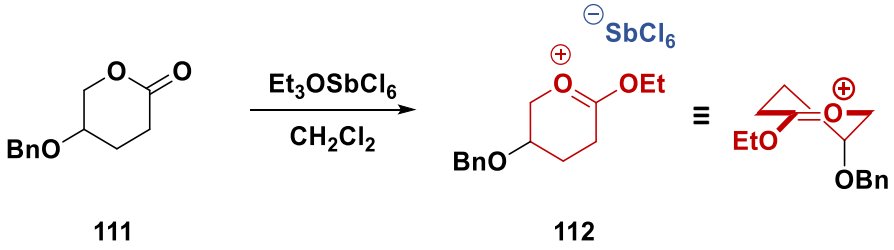


*Schéma 42 : Formation de l'ion dioxocarbénium **112***

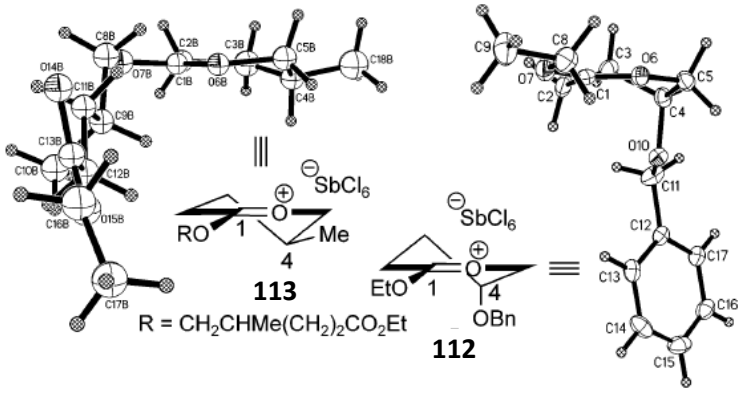


*Figure 17 : Structures cristallographiques des ions **112** et **113***

Ils montrent ainsi des preuves structurelles qu'un substituant alkoxyle en position C4 possède une orientation pseudoaxiale dans l'ion dioxocarbénium **112**, illustrant la préférence conformationnelle supposée dans les travaux antérieurs. La structure la plus basse en énergie pour l'ion **112** prédite par la théorie est la principale conformation observée en solution et à l'état solide. L'analyse spectroscopique RMN du ^{1}H de **112** révèle un sextuplet à 4,28 ppm dans le CD_2Cl_2 correspondant à l'hydrogène du carbone 4. Cette multiplicité ne peut exister que lorsque le substituant C4 est

[105] Pindur, U.; Müller, J.; Flo, C.; Witzel, H. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16* (0), 75–87.
[106] McClelland, R. A.; Steenken, Steen. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (17), 5860–5866.
[107] Suga, S.; Suzuki, S.; Yamamoto, A.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (41), 10244–10245.
[108] Amyes, T. L.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (20), 7888–7900.
[109] Chamberland, S.; Ziller, J. W.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (15), 5322–5323.

pseudoaxial. Grâce à l'analyse DRX, la structure cristalline de l'ion **112** prouve sans ambiguïté l'orientation pseudoaxiale du substituant alkoxyle en position 4 (Figure 18).

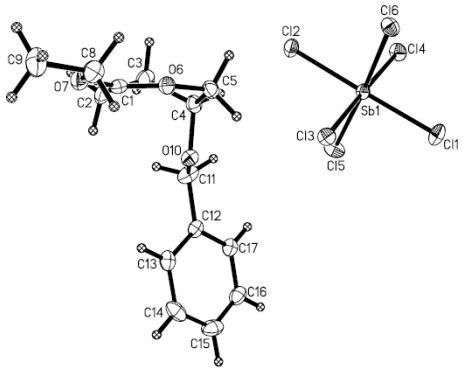


*Figure 18 : Structure DRX de l'ion **112***

Ensuite, des tentatives de cristallisation du cation **113** ont été ménées. L'observation du cation **115** par DRX n'a pas pu être possible, un produit de décomposition de cet ion dioxocarbénium a été observé (Schéma 43). Il s'agit de l'ion dioxocarbénium **113** résultant de la décomposition de **115** pendant le temps nécessaire à la croissance des cristaux. Mécanistiquement, le cation dioxocarbénium obtenu provient le plus probablement d'une addition nucléophile sur l'ion **115** sur le carbone C5 par la lactone. La vulnérabilité du carbone 5 aux attaques de nucléophiles tels que les ions iodure a été observée dans des sels d'ions dioxocarbénium similaires.[110,111] L'analyse DRX a prouvé que la structure de ce nouvel ion dioxocarbénium **113** est similaire à **115** et possède également un substituant méthyle pseudo-équatorial en C4 (Figure 19).

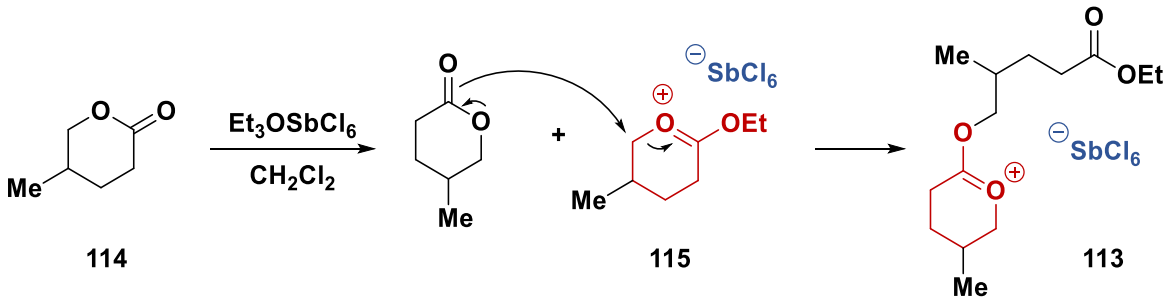


*Schéma 43 : Formation de l'ion dioxocarbénium **113***

[110] Childs, R. F.; Kostyk, M. D.; Lock, C. J. L.; Mahendran, M. *Can. J. Chem.* **1991**, *69* (12), 2024–2032.
[111] Beaulieu, N.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1980**, *58* (2), 164–167.

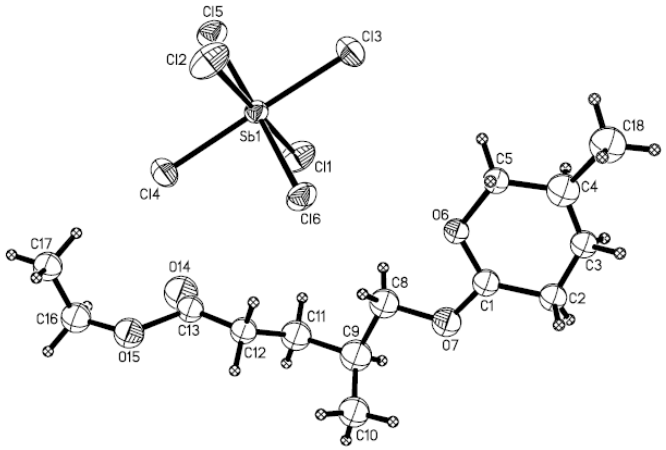


*Figure 19 : Structure DRX de l'ion dioxocarbénium **113***

Des ions dioxocarbénium ont également été étudiés comme modèles d'ions oxocarbénium à l'aide de calculs théoriques.[112] Dans cette étude, les données spectroscopiques obtenues par RMN, ainsi que les études théoriques permettent de déterminer les conformations préférentielles des ions polysubstitués. A nouveau, l'orientation pseudoaxiale du substituant alcoxyle en position C3 est confirmée avec une espèce adoptant une conformation de type $^{3}H_{4}$ (Schéma 44).

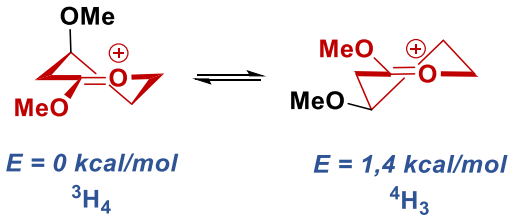


Schéma 44 : Influence du substituant en position C3 d'un ion dioxocarbénium

Ainsi, l'ensemble de ces travaux met clairement en évidence l'impact des substituants sur la préférence conformationnelle d'ions carboxonium cycliques en solution. Des effets stéréoélectroniques, en particulier dans le cas de substituants électroattracteurs semblent prépondérants sur la stabilisation de conformations privilégiées et donc sur le piégeage stéréosélectif de tels cations.

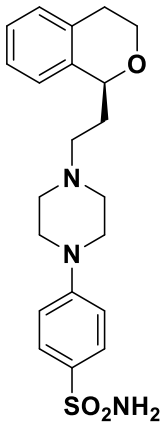
1.4. Additions nucléophiles asymétriques

Les substitutions nucléophiles asymétriques sur des ions carboxonium cycliques sont particulièrement difficiles à contrôler. En effet, ces cations ne présentent pas de sites de Lewis basiques, ni de grandes surfaces π pour créer des interactions substrat-catalyseur.

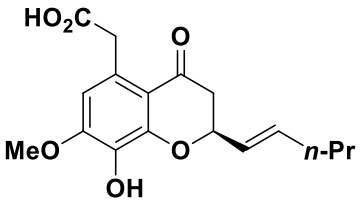
Malgré le nombre important de composés hétérocycliques oxygénés saturés présents dans les médicaments et les molécules naturelles (Figure 20), les méthodes pour leurs synthèses

[112] Yang, M. T.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (2), 545–553.

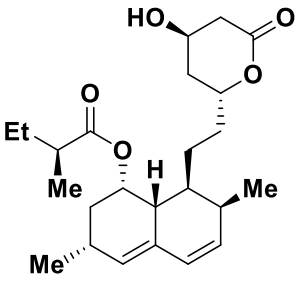
énantiosélectives sont relativement rares. Une approche simple est l'addition directe de nucléophiles sur un ion oxocarbénium cyclique généré *in situ*.[113]



U-101387
recepteur sélectif de la dopamine D_4



Aposphaerine A
agent antibactérien



Lovastatine
hypocholestérolémiant

Figure 20 : Ethers naturels chiraux bioactifs

1.4.1. Catalyse métallique

Les travaux de Braun et Kotter ont montré pour la première fois qu'un complexe métallique chiral permet la substitution nucléophile asymétrique par résolution cinétique dynamique de l'allyltriméthylsilane avec des éthers silylés et des acétals.[114] L'alcool racémique rac-**116** a été mis en réaction avec de l'allyltriméthylsilane en présence de 10 mol% d'un complexe de titane(IV) (Schéma 45). L'alcène (*S*)-**117** a ainsi été obtenu avec 98,9% d'excès énantiomérique et 96% de rendement. Le très bon rendement montre que les deux énantiomères du composé de départ ont été convertis.

[113] Watson, M. P.; Maity, P. *Synlett* **2012**, *23*, 1705–1708.
[114] Braun, M.; Kotter, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (4), 514–517.

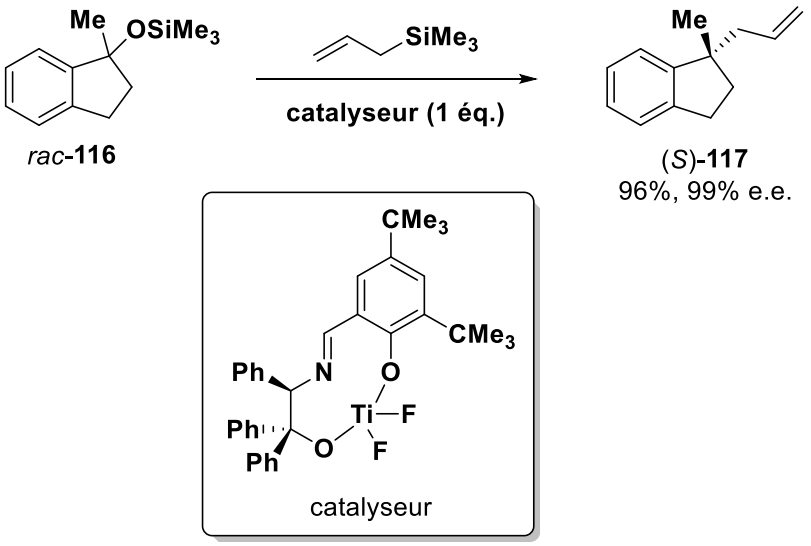


Schéma 45 : Allylation de Braun par résolution cinétique dynamique

Dans toutes les réactions d'allylation décrites, le complexe de titane(IV) a été utilisé en quantité catalytique. Cependant, lorsque ces conditions ont été appliquées à l'acétal de tétrahydropyranyléther **118**, le produit d'allylation n'a été obtenu qu'avec 9% de rendement. Pour augmenter l'activité catalytique du complexe, un mélange de l'acide de Lewis et de tétrafluorure de titane (1:9) a été utilisé. L'utilisation de ces conditions, qui visaient une régénération *in situ* du complexe de titane chiral, ont conduit à la formation de l'alcène **119** avec un rendement de 75% et un mauvais excès énantiomérique de 54% (Schéma 46). Il est proposé que cette réaction s'effectue par une résolution dynamique cinétique de la liaison entre l'acétal et le complexe, l'interconversion du complexe diastéréomérique catalyseur-acétal passant par un ion carboxonium prochiral. La coordination du catalyseur chiral avec le groupement méthoxy génère un électrophile chiral de manière catalytique. Cette réaction est la première démonstration que la génération catalytique d'un électrophile chiral est possible *via* un intermédiaire de type carboxonium.

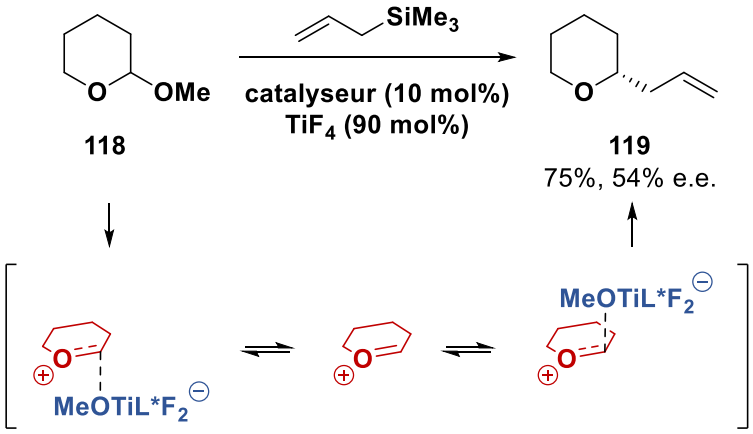


Schéma 46 : Allylation de tétrahydropyrane via la formation d'un ion carboxonium cyclique

De manière élégante, Schaus a montré que la formation *in situ* d'un nucléophile chiral en quantité catalytique peut également permettre des additions énantiosélectives de nucléophiles vinyliques et

benzyliques sur des acétals dérivés de chromènes.[115] En présence d'un diol **122** dérivé de l'acide tartrique comme catalyseur, l'ester boronique **121** est transformé en boronate chiral nucléophile. L'acide de Lewis $Yb(OTf)_3$ permet d'activer l'acétal **120** pour effectuer l'addition nucléophile conduisant au composé **123** (Schéma 47).

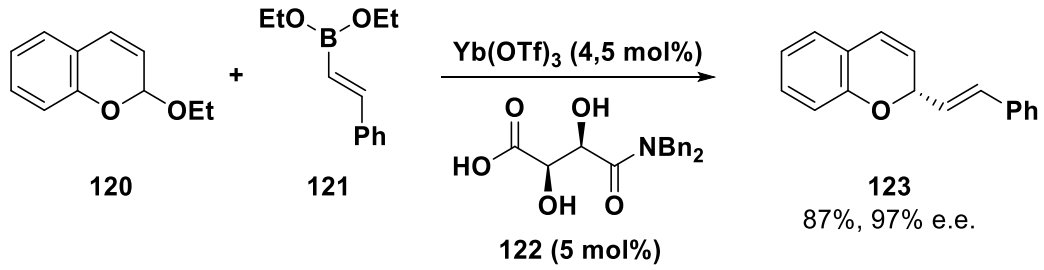


Schéma 47 : Vinylation d'acétals de chromènes catalysées par un diol selon Schaus

Le mécanisme de la réaction peut être expliqué par le cycle catalytique suivant (Schéma 48). Le mécanisme commence par la formation du dioxaborolane **124** à partir du boronate **121** et de l'acide tartramide **122**. L'ajout de l'acide de Lewis au complexe augmente la réactivité du boronate formé, facilitant l'activation de l'acétal par la formation du complexe "ate" **125**. La génération de l'ion carboxonium cyclique avec le contre-ion borate conduit à l'addition nucléophile du groupement styryle sur l'ion carboxonium électrophile. La libération du catalyseur chiral permet de réalimenter le cycle catalytique.

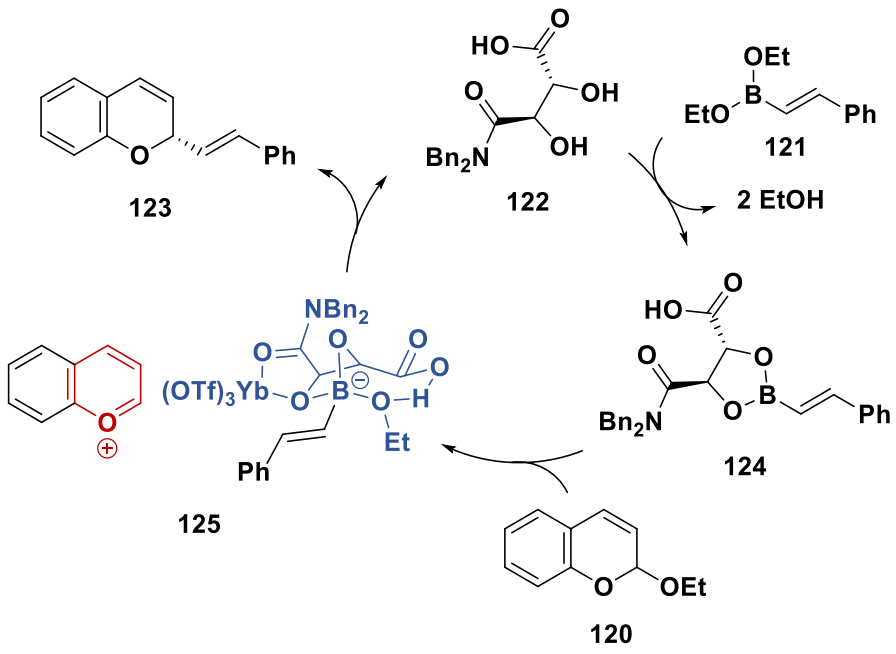


Schéma 48 : Mécanisme proposé via un carboxonium

En 2011, Watson a développé une alcynylation énantiosélective d'acétal d'isochromanes catalysée par un complexe de cuivre(I) chiral (Schéma 49).[116] La réaction a été optimisée avec l'utilisation de triflate

[115] Moquist, P. N.; Kodama, T.; Schaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (39), 7096–7100.
[116] Maity, P.; Srinivas, H. D.; Watson, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (43), 17142–17145.

de triméthylsilyle (TMSOTf) pour former l'ion oxocarbénium prochiral *in situ* à partir des acétals racémiques d'isochromanes **126**. De plus, seuls les catalyseurs à base de Cu(I) avec des contre-ions non coordinants sont efficaces en présence de ligands chiraux et l'utilisation de ligands bis-oxazolines permet d'obtenir des produits hautement énantio-enrichis **128**.

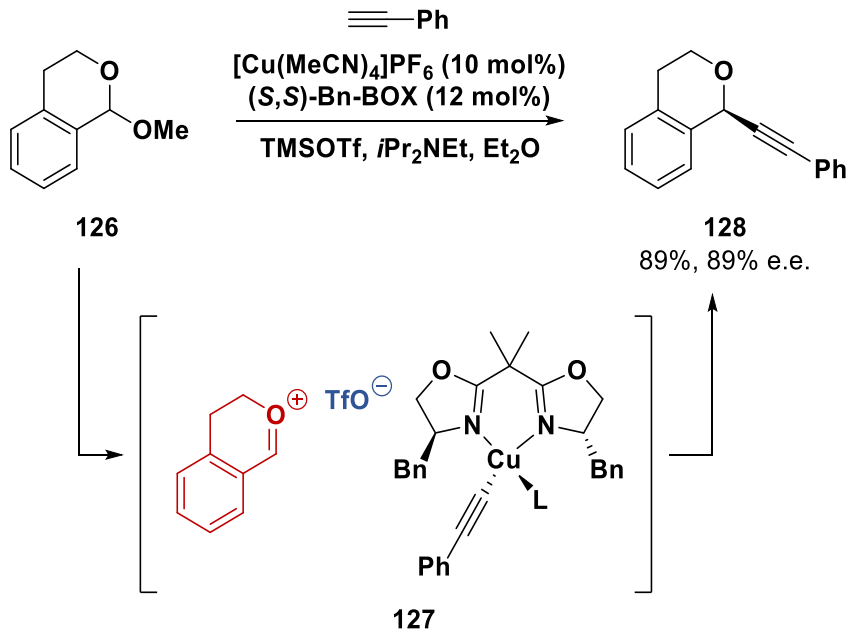


Schéma 49 : Alcynylation énantiosélective d'carboxonium catalysée par Cu(I)

Un modèle de réactivité a été proposé pour décrire l'énantiosélectivité de la réaction (Figure 21). L'approche de l'ion oxocarbénium au-dessus du plan N-Cu-N suggère que l'encombrement stérique entre la partie aromatique de l'ion carboxonium et le substituant benzyle du catalyseur peut défavoriser l'approche de la face Re, ce qui conduit à l'énantiomère mineur observé.

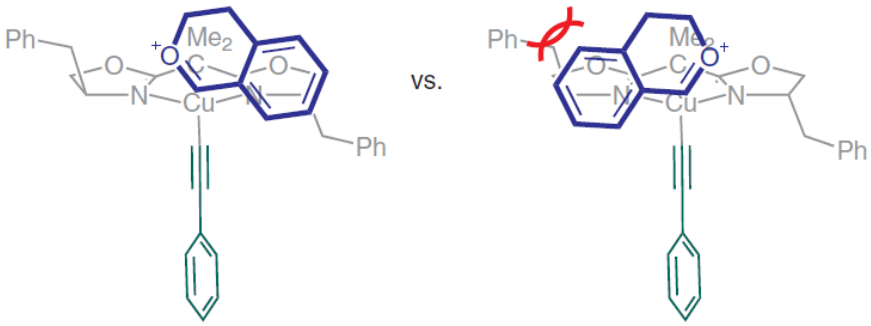


Figure 21 : Modèle de stéréochimie proposé

Sur le même type de substrats, Huang a développé une fonctionnalisation directe d'acétals d'isochromanes **126** catalysée par du fer(III) par addition nucléophile d'alcènes simples.[117] La réaction est développée en présence de tosylate de fer(III) dans du toluène (Schéma 50). Le mécanisme de cette réaction suggère la formation d'un ion carboxonium activé par le complexe de fer, l'alcène nucléophile

[117] Qian, B.; Qiao, C.; Xie, Y.; Huang, H. *ChemCatChem* **2015**, *7* (2), 250–253.

est ensuite additionné pour donner le produit **129**. En revanche, l'addition de l'alcène n'est pas contrôlée de manière asymétrique, limitant l'intérêt de cette méthode.

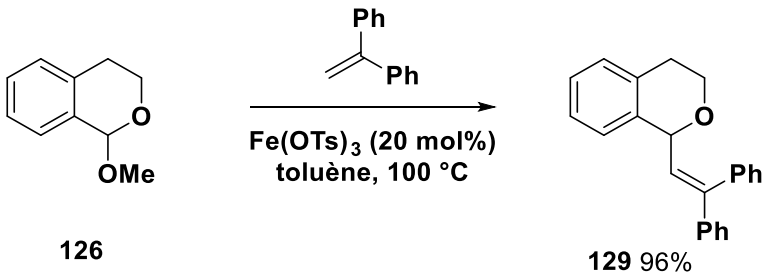


Schéma 50 : Fonctionnalisation directe d'acétals catalysée par du Fe(III) selon Huang

La nature des contre-ions des catalyseurs ferriques influence de manière significative la réactivité du catalyseur. L'utilisation de $FeCl_3$ ne permet pas d'effectuer la réaction souhaitée et l'utilisation de $Fe(OAc)_2$ a conduit à un rendement extrêmement faible, dû à des contre-ions peut-être trop coordinants. Bien que l'acide *para*-toluènesulfonique puisse catalyser la réaction, seul un rendement de 39% en produit a été obtenu, à même température et temps de réaction.

1.4.2. Catalyseur de type thiourées

Le groupe de Jacobsen montre une approche alternative en utilisant un catalyseur à base de thiourée pour générer un complexe électrophile chiral (Schéma 51).[118] Dans cette addition d'acétals de silylcétènes sur des acétals d'isochromane **126**, il est proposé que la thiourée chirale chélate l'ion chlorure généré par ionisation de l'intermédiaire α-chloroéther **130**. Par l'intermédiaire d'une intéraction électrostatique, la thiourée chirale est ainsi associée à l'ion oxocarbénium **131** et contrôle la sélectivité faciale dans la formation de la liaison C-C finale.

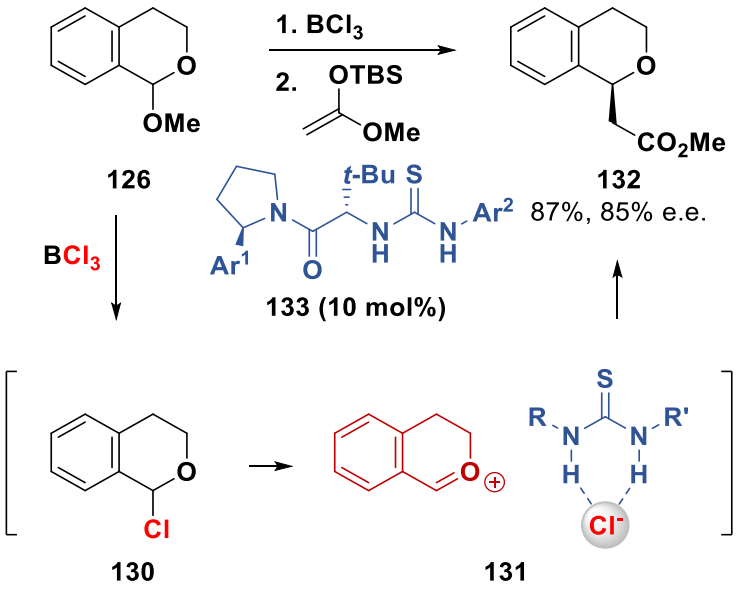


Schéma 51 : Addition catalysée par des thiourées selon Jacobsen

[118] Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (23), 7198–7199.

Des études mécanistiques de la réaction impliquant cette catalyse par extraction d'anions par une thiourée chirale ont été détaillées par Jacobsen.[119,120] Ces analyses ont révélé que le catalyseur de type thiourée **133** forme des agrégats de type dimères non actifs dans cet état. Ainsi, ces agrégats doivent d'abord se dissocier avant que deux molécules de catalyseur ne se recombinent avec le substrat pour favoriser la formation de la liaison C-C déterminant la vitesse et l'énantiosélectivité de la réaction. Le catalyseur forme un complexe avec l'ion carboxonium généré, *via* une paire d'ions intime avec l'ion chlorure (Schéma 52). Quelque soit le centre stéréogène initial du substrat, un seul complexe est formé, conduisant à un seul énantiomère.

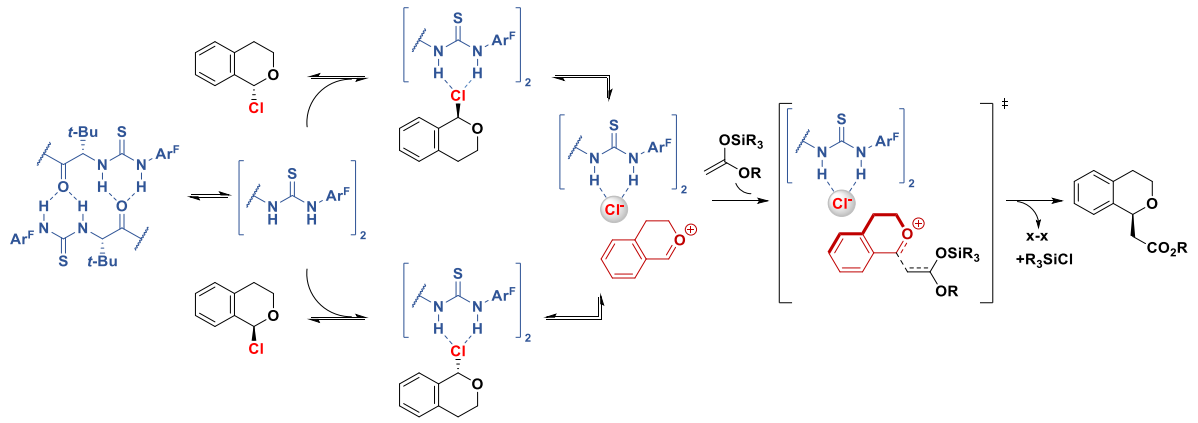


Schéma 52 : Mécanisme proposé

Des stratégies d'agrégations analogues ont permis d'améliorer la réactivité des systèmes ayant une forte tendance à former des systèmes bimoléculaires avec le catalyseur chiral. Il a ainsi été développé une stratégie utilisant des bis-thiourées très actives pour la « catalyse à abstraction d'anions ».[121,122]

1.4.3. Catalyseurs acides chiraux

Dans une étude importante, List et Čorić ont développé une réaction inédite de spiroacétalisation énantiosélective d'hydroxyénols d'éthers non fonctionnalisés **134**, catalysée par un acide de Brønsted chiral (Figure 22a).[123] Le stéréocontrôle de la spirocyclisation repose sur l'environnement chiral « confiné » du catalyseur bifonctionnel. Il possède à la fois un site acide de Brønsted et un site de Brønsted basique (Figure 22b). Ces nouveaux catalyseurs développés par List possèdent des acidités plus importantes que les précédents. Ainsi, il est proposé que la réaction passe par la formation d'un ion carboxonium **137** après protonation de l'éther d'énol. La cavité chirale du contre-ion induit ensuite une approche sélective de l'alcool sur l'ion carboxonium (Figure 22c).

[119] Ford, D. D.; Lehnherr, D.; Kennedy, C. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (25), 7860–7863.
[120] Ford, D. D.; Lehnherr, D.; Kennedy, C. R.; Jacobsen, E. N. *ACS Catal.* **2016**, *6* (7), 4616–4620.
[121] Kennedy, C. R.; Lehnherr, D.; Rajapaksa, N. S.; Ford, D. D.; Park, Y.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (41), 13525–13528.
[122] Park, Y.; Harper, K. C.; Kuhl, N.; Kwan, E. E.; Liu, R. Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2017**, *355* (6321), 162–166.
[123] Čorić, I.; List, B. *Nature* **2012**, *483* (7389), 315–319.

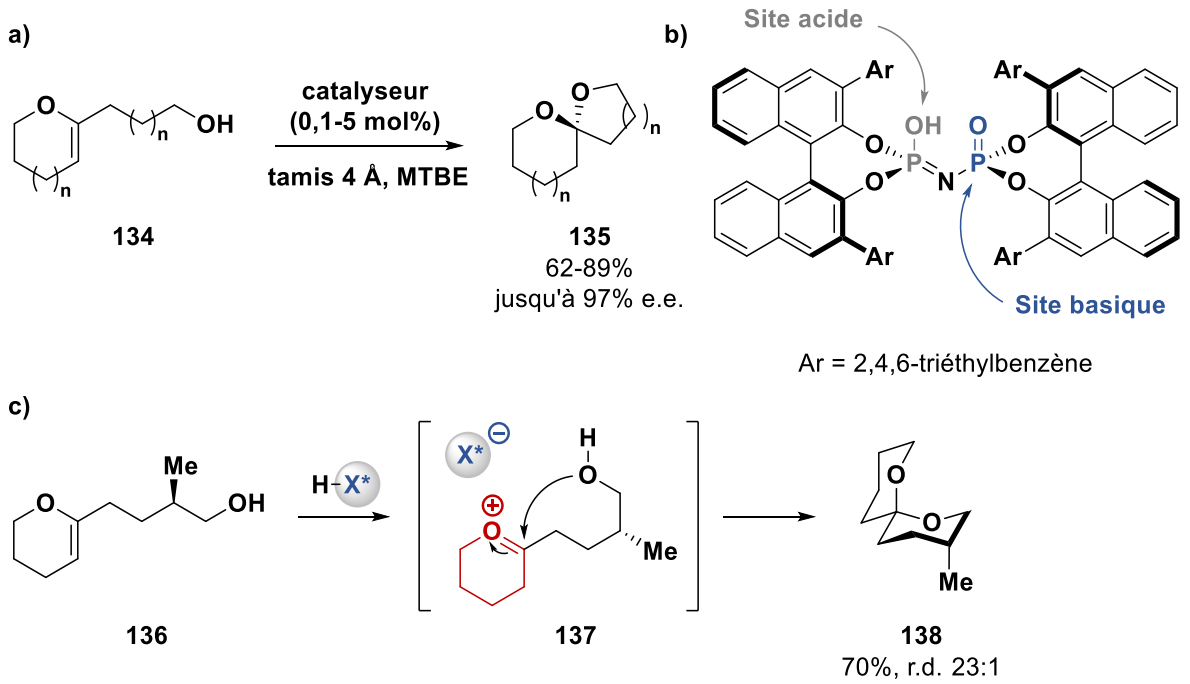


Figure 22 : Réactions de spiroacétalisation via la formation d'ions carboxonium par List

Par des expériences de marquage au deutérium, un modèle pour expliquer la stéréochimie des produits formés a été proposé (Figure 23). Initialement, le groupement hydroxyle du substrat est lié par liaison hydrogène au site basique du catalyseur, et l'approche de la partie cyclique se fait par la face *re* pour éviter les interactions du cycle aliphatique avec le substituant R^a du catalyseur. Après protonation de l'éther d'énol, l'ion carboxonium formé reste « lié » à l'anion qui dirige l'approche de l'alcool depuis la même face *re*.

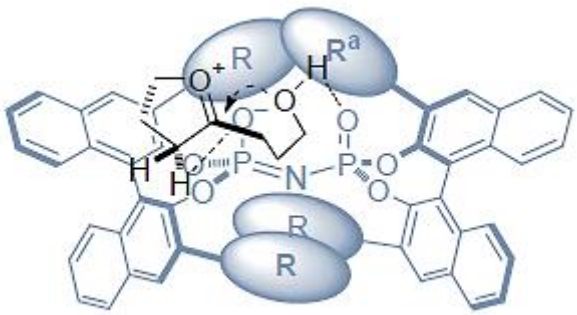


Figure 23 : Modèle de réactivité

Par la suite, le groupe de Nagorny a étudié cette réaction de spiroacétalisation catalysée par des acides phosphoriques chiraux, de la réactivité jusqu'à des études théoriques.[124] Les transformations se sont avérées être sous contrôle cinétique et des solvants non polaires (pentane) et des conditions anhydres (tamis moléculaires) sont essentiels pour atteindre des niveaux élevés de stéréocontrôle. Les études

[124] Khomutnyk, Y. Ya.; Argüelles, A. J.; Winschel, G. A.; Sun, Z.; Zimmerman, P. M.; Nagorny, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (1), 444–456.

expérimentales ont été menées pour différencier les mécanismes de type « S_N1-like », « S_N2-like » et avec ligation de l'anion phosphate.

Par des expériences de marquage au deutérium, la réaction s'est révélée être diastéréosélective grâce à l'addition *syn* proton/nucléophile, écartant ainsi la formation d'intermédiaires carboxonium à longue durée de vie. Dans le même temps, il a été constaté que l'équivalent intermoléculaire de ces réactions (la tétrahydropyranylation avec du dihydropyrane marqué *d*3) se déroule de manière non stéréosélective, probablement par un mécanisme différent (de type S_N1). L'analyse cinétique de Hammett de la réaction et des études théoriques approfondies sur le mécanisme ont suggéré qu'un mécanisme asynchrone à une étape était responsable des données expérimentales observées (Figure 24). Ainsi, le mécanisme proposé exploite la bifonctionnalité (site acide de Brønsted/site basique de Lewis) du catalyseur, en désaccord avec la formation d'un ion carboxonium. Il a été démontré par des calculs théoriques que le mécanisme impliquant un phosphate anomérique présente des barrières énergétiques plus élevées, par rapport au mécanisme concerté. De plus, des simulations de dynamique moléculaire ont montré que la durée de vie moyenne des structures carboxonium était de 519 ± 240 fs (femtosecondes = 10^{-15} secondes), ce qui ne permet pas la formation d'un intermédiaire ionique stable. La stéréosélectivité de la réaction a été étudiée et les interactions clés qui favorisent les résultats observés expérimentalement ont été identifiées comme étant liées aux substituants 3,3'-aryle de l'acide phosphorique chiral et aux substituants du groupement alcool du substrat. Ce modèle stéréochimique est cohérent avec les résultats expérimentaux observés en termes de sélectivité et de niveau d'énantiocontrôle.

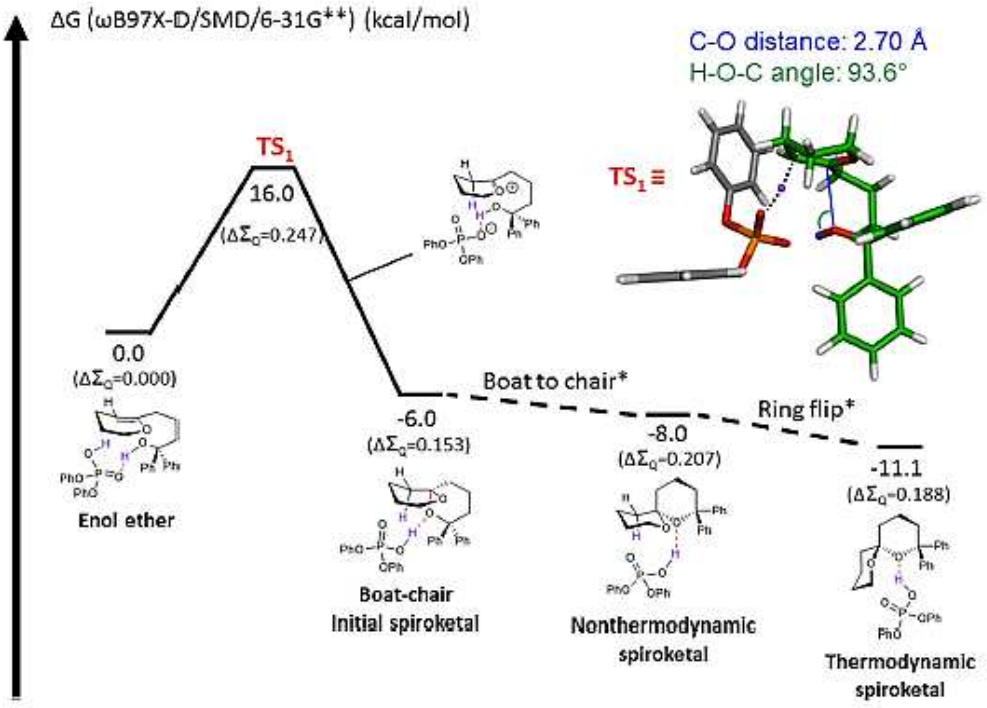


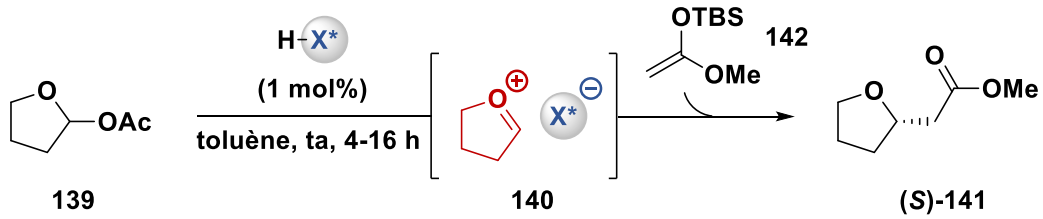
Figure 24 : Profil énergétique théorique de la réaction de spiroacétalisation

Cette stratégie de conception de catalyseur basée sur un site actif contraint chiral est particulièrement efficace pour les réactions énantiosélectives de petits substrats aliphatiques. Ces catalyseurs ne sont pas efficaces lorsque les substrats possèdent des substituants encombrants, aromatiques ou de groupements protecteurs volumineux.

Tous ces exemples sont limités à l'utilisation d'ions carboxonium stabilisés par résonance dans des systèmes cycliques à six chaînons. En revanche, la formation énantiosélective de tétrahydrofuranes ou de tétrahydropyranes *via* des réactions d'addition nucléophiles sur des ions carboxonium aliphatiques et cycliques est plus difficile à contrôler. Leur forte électrophilie conduit souvent à la dégradation du catalyseur et, leur petite taille et l'absence de fonctionnalisation rendent l'énantio-différentiation difficile.

Le groupe de Benjamin List a relevé ce défi en développant une synthèse efficace et énantiosélective de tétrahydrofuranes non fonctionnalisés chiraux **141** (Figure 25).[125] Des acides de Brønsted chiraux développés antérieurement par le groupe ont été testés pour effectuer la réaction de substitution de l'acétate de lactol avec un nucléophile de type silylcétène *via* la formation supposée de l'intermédiaire carboxonium **140**.

[125] Lee, S.; Kaib, P. S. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (6), 2156–2159.



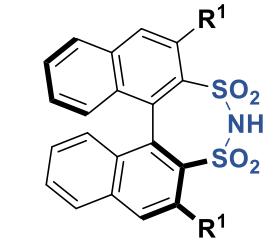
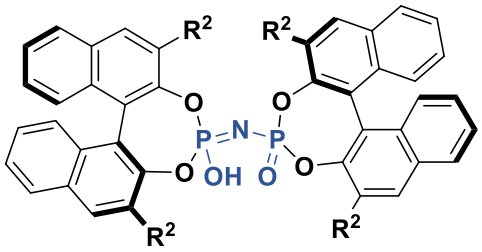
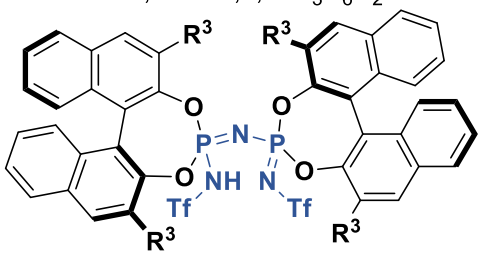
Catalyseur (HX*)	Conversion	r. e.
 **DSI**, R^1 = 3,5-$(CF_3)_2C_6H_3$	>95%	50:50
 **IDP**, R^2 = 2,4,6-$Et_3C_6H_2$	<10%	-
 **IDPi**, R^3 = 4-*t*BuC_6H_4	>95%	98:2

*Figure 25 : Etude de différents acides de Brønsted chiraux développés par List pour la synthèse du tétrahydrofurane **141***

Le catalyseur disulfonimide (DSI) s'est révélé très actif, mais son site actif, pas suffisament contraint, ne permet pas d'induction chirale. Le catalyseur imidodiphosphate (IDP) s'est montré peu actif pour activer le substrat par abstraction de l'anion acétate. Par contre, l'imidodiphosphorimidate (IDPi) présente une activité catalytique très élevée dans cette réaction, avec un rapport d'énantiomères de 98:2 dans la formation du tétrahydrofurane **(*S*)-141**. Ce catalyseur présente un site actif plus contraint et une acidité beaucoup plus forte (p*K*a (MeCN) = 2) par rapport au DSI (p*K*a (MeCN) = 8,4) et à l'IDP (p*K*a (MeCN) = 11,5), ce qui induit une meilleure activité pour la formation de l'ion carboxonium et une induction chirale supérieure.

Pour élucider le mécanisme (Schéma 53), les excès énantiomériques des substrats **139** et du produit **(*S*)-141** ont été mesurés au cours de la réaction en fonction de la conversion (Figure 26). Alors que l'excès énantiomérique du produit est constant et très élevé (98% e.e.) dès le début de la réaction, il

apparait que l'un des énantiomères du substrat réagit plus rapidement que l'autre, permettant un enrichissement progressif. Ce phénomène correspond à un graphique théorique utilisant l'équation de Kagan[126] avec un facteur de sélectivité d'environ 4. Le fait que les deux énantiomères sont convertis en un même produit énantiomériquement pur est compatible avec un mécanisme de type S_N1 impliquant un ion oxocarbénium cyclique associé à son contre-ion chiral.

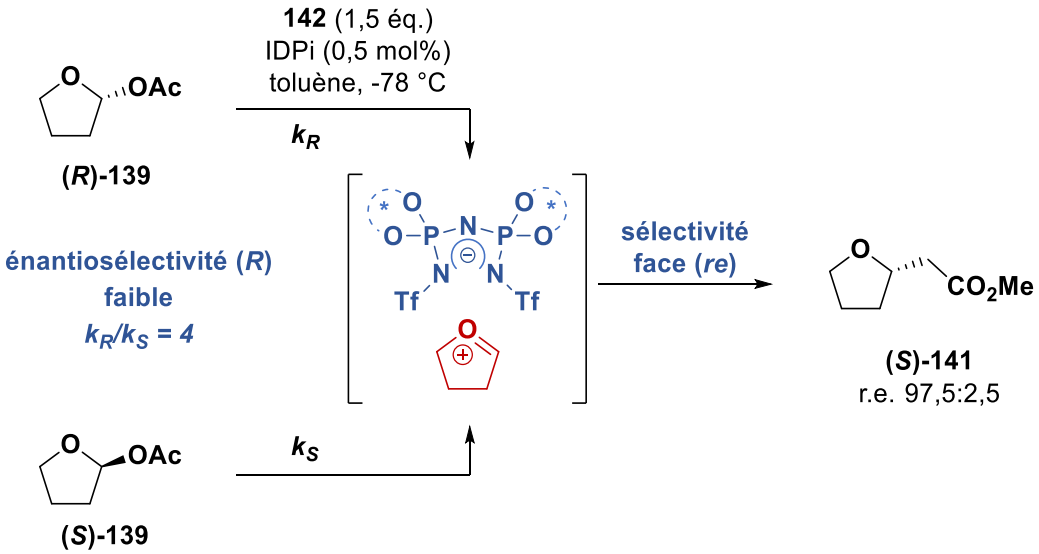


Schéma 53 : Mécanisme proposé

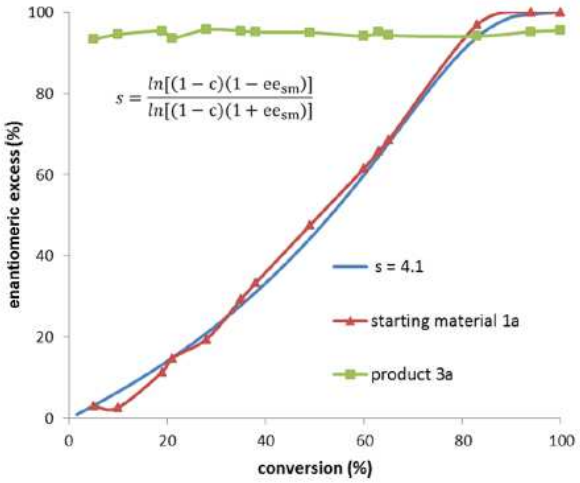


Figure 26 : Excès énantiomérique en fonction de la conversion (s = facteur de sélectivité, c = conversion, ee = excès énantiomérique, sm = substrat)

1.4.1. Réactions de glycosylation

Les ions carboxonium cycliques apparaissent couramment dans les mécanismes de biosynthèse catalysés par des enzymes, en particulier lors de l'hydrolyse des glucides dans la nature. Les cations oxocarbénium sont des intermédiaires réactifs courants en glycochimie appelés « cations glycosyles »,

[126] Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330.

impliqués dans une grande variété de réactions de glycosylation en chimie organique.[127] Par sa formation et en particulier par sa conformation privilégiée en solution, le cation glycosyle peut influencer la diastéréosélectivité d'une réaction de glycosylation. Cependant, cet intermédiaire a été longtemps seulement postulé car difficilement observable due à sa forte réactivité et donc à sa durée de vie extrêmement faible en solution. Ainsi, de nombreuses recherches ont été menées pour prouver son existence et son implication dans les mécanismes de glycosylation (Schéma 54).[128]

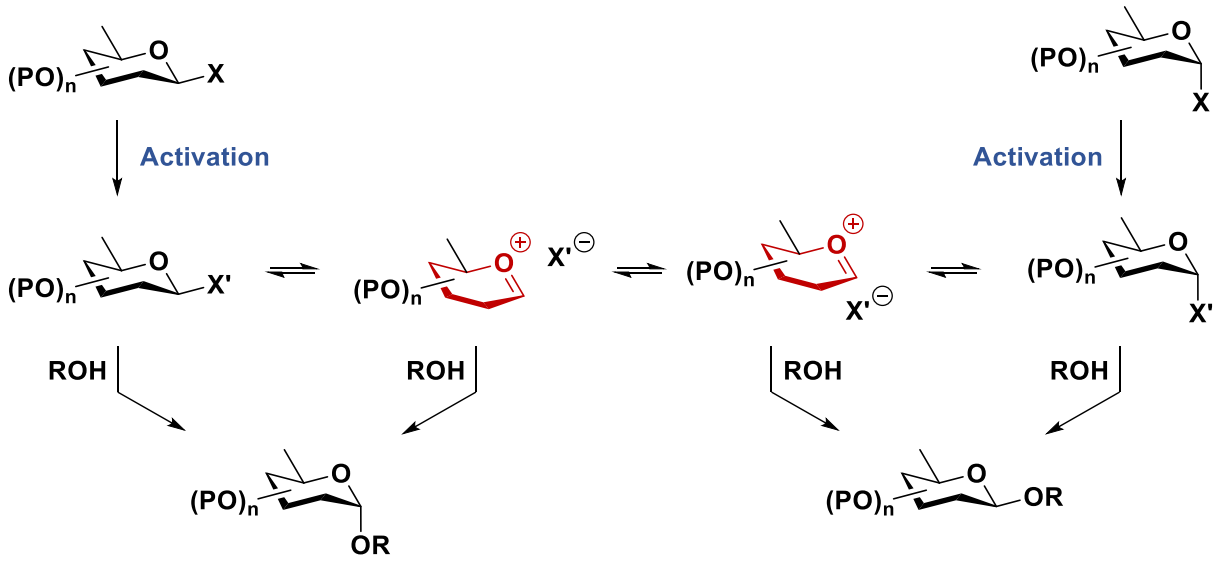


Schéma 54 : Mécanismes postulés des réactions de glycosylation

1.5. Cations et dications chiraux générés en conditions acides et superacides

Peu d'exemples d'exploitation de dications chiraux sont rapportés dans la littérature, bien que de nombreuses études portent sur l'exploitation de monocations chiraux.

La contrainte benzylique a été utilisée pour développer des réactions de piégeage stéréocontrôlé sur des carbocations. Les cations benzyliques sont particulièrement stables et présentent une conformation bloquée analogue à la contrainte allylique. Par cette stratégie, il est possible de former des carbocations chiraux pouvant être piégés par des aromatiques de manière diastéréosélective. En 2005, Thorsten Bach a montré pour la première fois le piégeage d'un carbocation **144** par un aromatique conduisant à des produits chiraux **145** avec des rapports diastéréomériques supérieurs à 95:5 (Schéma 55).[129] La réaction a aussi été développée de façon intermoléculaire avec différents aromatiques.

[127] Krasnova, L.; Wong, C.-H. *Annu. Rev. Biochem.* **2016**, *85* (1), 599–630.
[128] Adero, P. O.; Amarasekara, H.; Wen, P.; Bohé, L.; Crich, D. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (17), 8242–8284.
[129] Mühlthau, F.; Schuster, O.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (26), 9348–9349.

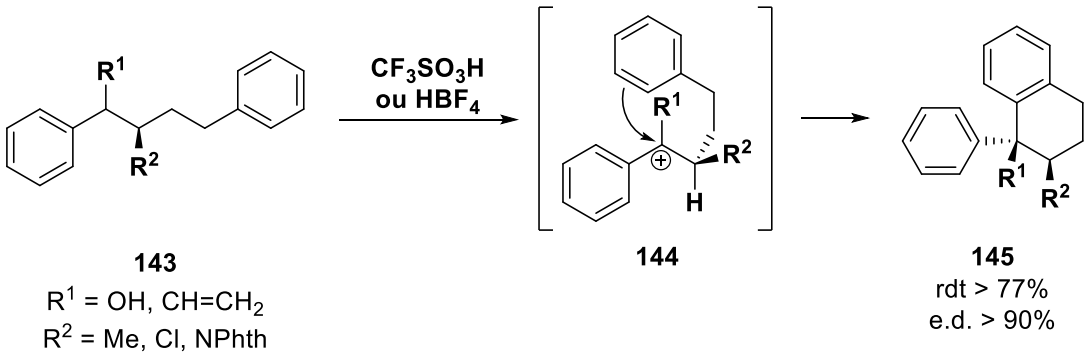


Schéma 55 : Cyclisation diastéréosélective développée par Bach

Au laboratoire, la synthèse de tétrahydroisoquinoléines chirales **148** a été développée par activation superélectrophile en milieu superacide. À partir d'un dérivé de pseudo-éphédrine substitué par un groupement aromatique **146**, le piégeage intramoléculaire du dication généré **147** de façon diastéréosélective a permis la synthèse directe d'une amine chirale. Dans ce cas, la stéréosélectivité de la réaction est gouvernée par la contrainte benzylique induite (Schéma 56).[130]

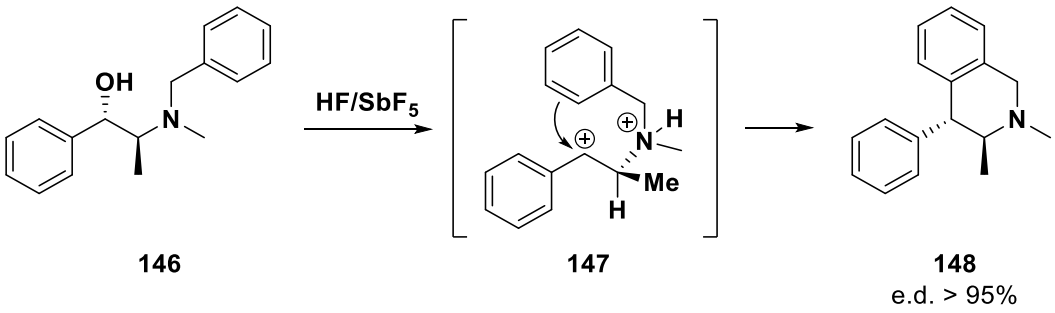


Schéma 56 : Synthèse diastéréosélective de tétrahydroisoquinoléines chirales

En 2004, Klump a montré un exemple de piégegage stéréocontrôlé d'un dication azoté formé à partir de propargyle amine dans l'acide triflique.[131] La formation du cation vinylique **150** avec la présence d'un ammonium voisin permet son piégeage par un aromatique de façon intramoléculaire. L'ajout de benzène aboutie à une seconde arylation après protonation du styrène formé. En partant d'une amine chirale **149**, un léger excès diastéréomérique (29%) est observé par RMN ^{1}H dans la formation de la tétrahydroisoquinoléine **151** (Schéma 57).

[130] Castelli, U. *Activation superélectrophile de composés organophosphorés insaturés et de composés azotés insaturés en milieu superacide*, Université de Poitiers: Poitiers, **2017**.
[131] Klumpp, D. A.; Rendy; Zhang, Y.; McElrea, A.; Gomez, A.; Dang, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (23), 8108–8110.

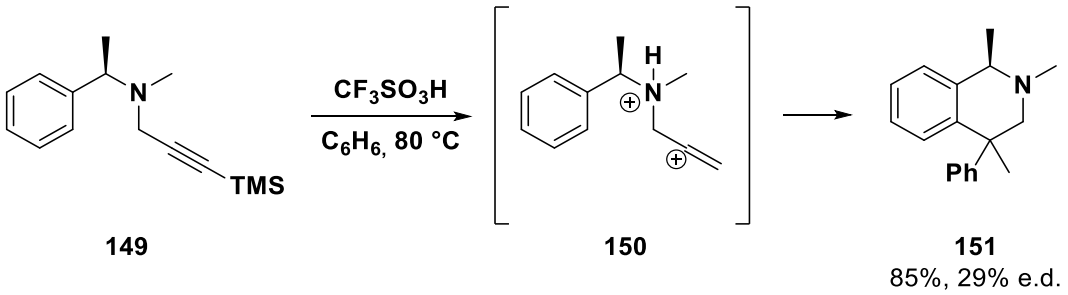


Schéma 57 : Formation d'un dication ammonium-vinylium chiral par Klump

Par la suite, le groupe de Klumpp a trouvé que les 2-oxazolines chirales **152** substituées par des groupements phényles réagissent dans l'acide trifluorométhanesulfonique pour former des espèces superélectrophiles chirales.[132] La diprotonation permet d'activer la 2-oxazoline chirale sous la forme d'oxonium-iminium dicationique **153**, en équilibre avec sa forme ouverte carboxonium-carbénium **154**. Le carbone électrophile peut ainsi être piégé par un aromatique (*o*-dichlorobenzène) de manière intermoléculaire et diastéréosélective. Le produit arylé **155** est obtenu avec 61% de rendement et 86% d'excès diastéréomérique (Schéma 58).

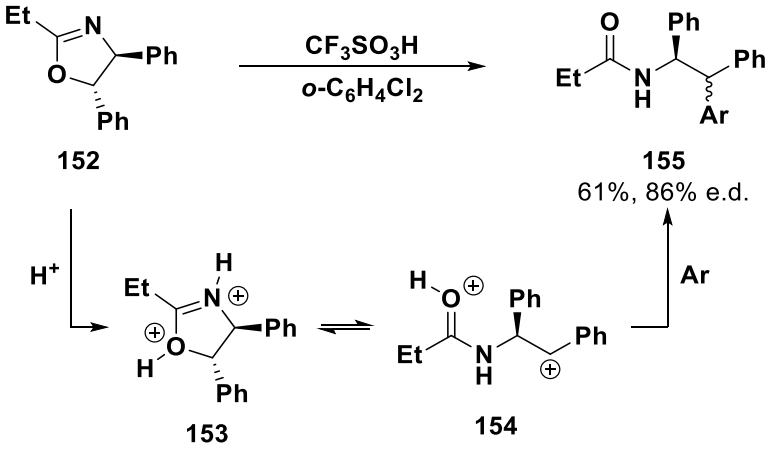


Schéma 58 : Activation superélectrophile de 2-oxazolines chirales par Klumpp

Aux vues de ces résultats, nous pouvons faire l'hypothèse qu'après polyprotonation d'aminoesters insaturés chiraux et stabilisation du carbocation, le superélectrophile ammonium-carboxonium cyclique chiral pourrait être ouvert par un nucléophile intramoléculaire aromatique.

[132] Klumpp, D. A.; Rendy, R.; McElrea, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (42), 7959–7961.

2. Formation de dications ammonium-carboxonium

L'ensemble de ces études montrent que le piégeage d'un ion carboxonium à 6 chainons de façon stéréocontrolée peut être réalisée en présence d'inducteurs de chiralité. Par ailleurs, un effet des substituants sur la réactivité et l'addition stéréosélective de ces cations est également mis en évidence. Exploiter l'effet attracteur d'une charge à proximité de ce cation devrait exalter sa réactivité et combinée à la proximité d'un centre asymétrique favoriserait une approche stéréosélective d'un nucléophile en conditions cinétiques.

Avant de tenter d'exploiter la formation de dications ammonium-carboxonium chiraux, la capacité de générer de tels ions en solution nécessitait d'être évaluée.

2.1. Stabilité et observation de polycations en milieu superacide

2.1.1. Expériences RMN *in situ*

Grâce aux propriétés des milieux superacides, les espèces cationiques peuvent être stables dû à la faible nucléophilie des contre-ions. Ainsi, la durée de vie de ces espèces se voit augmenter considérablement (jusqu'à plusieurs heures selon les cas). Il est donc possible d'observer des intermédiaires réactionnels par des expériences RMN *in situ* en milieu superacide. En 1963, Georges Olah et ses collaborateurs sont les premiers à observer des carbocations en milieu superacide par des expériences RMN.[133] Les nombreuses études ultérieures de cations ont permis d'améliorer fortement les connaissances sur les mécanismes d'isomérisation et transformation de composés organiques. L'ensemble de ces travaux lui a valu l'obtention du prix Nobel de Chimie en 1994 pour « pour sa contribution à la chimie des carbocations ».[134]

Au laboratoire, la RMN *in situ* à basse température (jusqu'à -60 °C) a été très utilisée pour observer des espèces protonées ou des intermédiaires réactionnels pour l'élucidation de mécanismes réactionnels. Le substrat (0,1 à 0,5 mmol) est tout d'abord dissout dans un mélange HF/SbF_5 de composition souhaitée (1 mL) à température contrôlée. Le milieu réactionnel est introduit dans un tube en Téflon® lui-même introduit dans un tube RMN classique refroidi à la température d'analyse. L'acétone-*d6*, introduite entre les deux tubes, est utilisée comme référence externe (Figure 27).

[133] Olah, G. A. *Angew. Chem.* **1963**, *75* (16–17), 800.
[134] Olah, G. A. *A Life of Magic Chemistry: Autobiographical Reflections of a Nobel Prize Winner*, 1 edition.; Wiley-Interscience: New York, 2000.



Figure 27 : Protocole des expériences RMN in situ à basse température

2.1.2. Cristallisation et analyses DRX de cations

L'une des méthodes la plus couramment utilisée en synthèse organique pour confirmer ou comprendre la structure d'une molécule est l'analyse par diffraction des rayons X d'une structure cristalline. Le groupe du professeur Andreas Kornath, à l'Université Ludwig-Maximilians de Munich, est spécialisé dans la cristallisation de molécules organiques dans les milieux superacides.

Dans le cadre de cette thèse, j'ai pu explorer ce type de technologie dans le cadre d'un stage d'une durée de deux semaines au sein de ce laboratoire. En utilisant des techniques de cristallisation, des espèces monocationiques et dicationiques ont pu être cristallisées dans les milieux HF/AsF_5 et HF/SbF_5.

Les synthèses ont été réalisées dans des réacteurs en FEP/PFA, fermés avec une vanne en acier inoxydable. Avant l'utilisation du matériel, tous les réacteurs et les lignes en acier inoxydable ont été séchés avec du difluor pur pour éliminer toutes traces de composés organiques et d'eau. La préparation des mono- et dications n'est pas réalisée de la même manière selon l'acide de Lewis (AsF_5 ou SbF_5) utilisés (Figure 28).

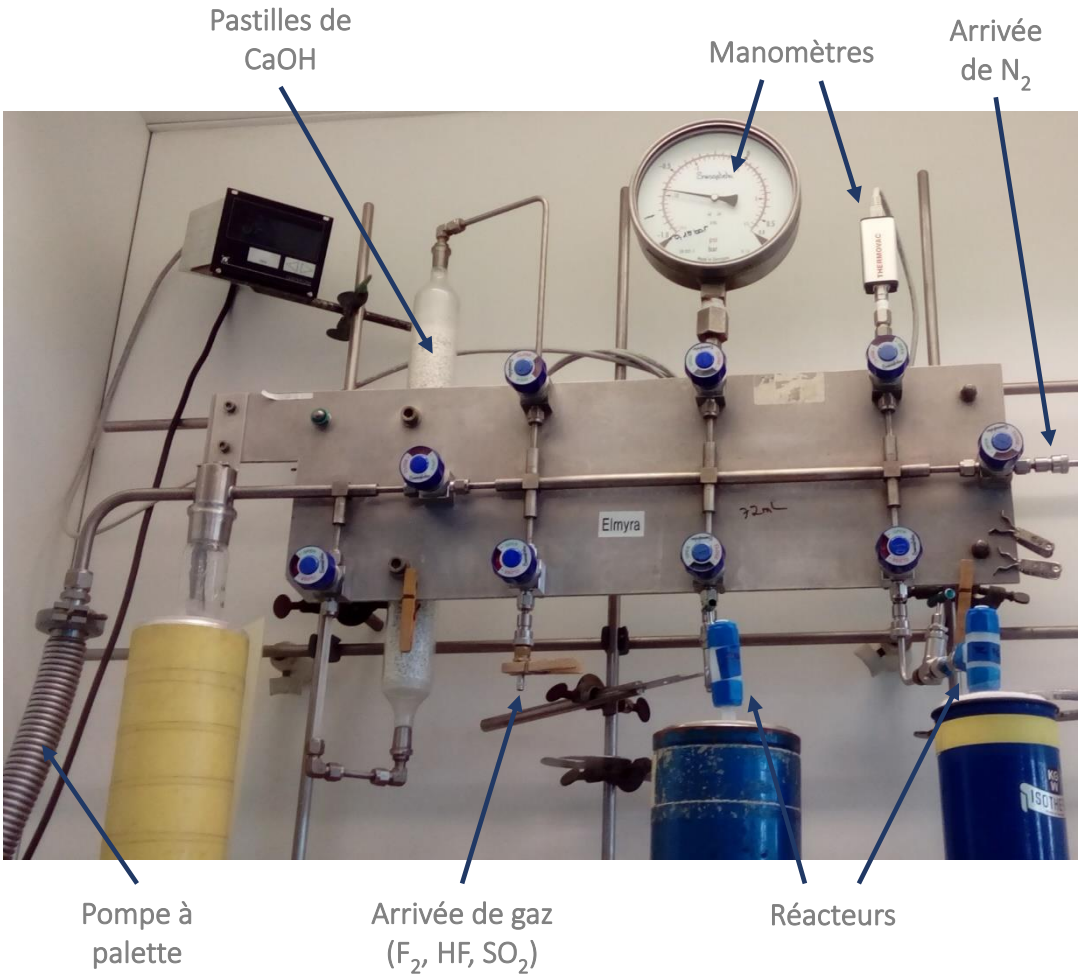


Figure 28 : Montage pour la préparation des solutions superacides

Dans le cas du milieu HF/AsF_5, l'acide fluorhydrique anhydre en excès (environ 2,0 mL, 100 mmol) et le pentafluorure d'arsenic (3,50 mmol) sont condensés dans une ampoule en Téflon-FEP contenant un échantillon du substrat correspondant (3,00 mmol) refroidie à -196 °C. Le mélange est remonté en température jusqu'à température ambiante et la solution est agitée pendant 30 min. Les composés volatiles sont évaporés sous vide à -64 °C puis à température ambiante jusqu'à l'obtention d'un solide incolore. Les monocristaux sont ensuite cultivés dans une solution de HF par évaporation lente du solvant sous vide à -30 °C. Le même protocole est utilisé pour générer les dications mais avec 6,50 mmol de AsF_5.

Avec le milieu HF/SbF_5, l'acide fluorhydrique anhydre en excès (environ 2,0 mL, 100 mmol) est condensé dans une ampoule en Téflon-FEP contenant du pentafluorure d'antimoine distillé (3,00 mmol) refroidie à -196 °C. Le mélange est remonté en température jusqu'à température ambiante pour homogénéiser le mélange. La solution est refroidie à -196 °C et le substrat (3,00 mmol) est ajouté. Le mélange est remonté en température jusqu'à 0 °C ou température ambiante. Les monocristaux sont ensuite cultivés pendant plusieurs jours et les composés volatiles sont évaporés sous vide à -64 °C puis à température ambiante jusqu'à l'obtention d'un solide incolore. Le même protocole est utilisé pour générer les dications mais avec 6,00 mmol de SbF_5.

La diffraction des rayons X à basse température (-130 °C) et sous atmosphère inerte (N_2) a été réalisée pour déterminer les structures cristallines (Figure 29).

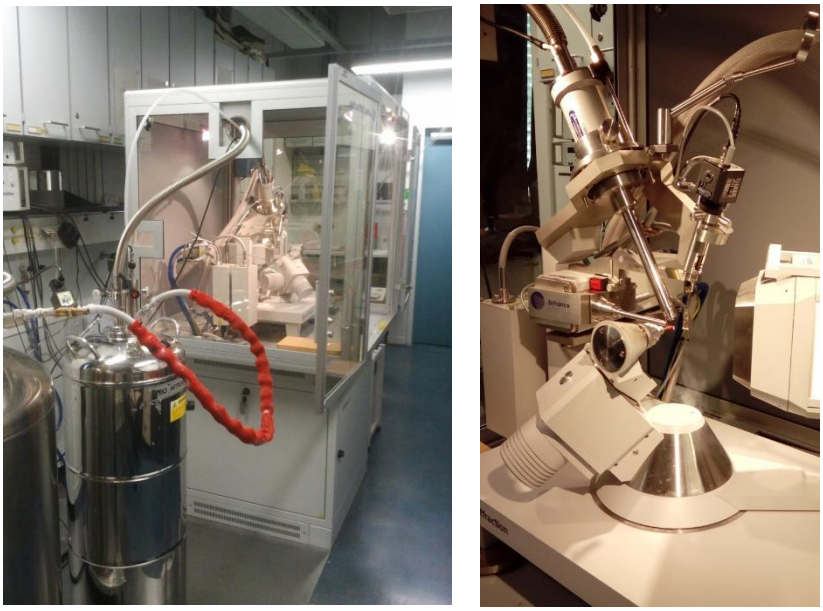


Figure 29 : Diffractomètre Oxford XCalibur3 avec atmosphère (N_2) et température (143 K) contrôlées

2.2. Comportement d'aminoesters en milieu superacide

Avant d'étudier le comportement d'α-aminoesters insaturés en milieu superacide, il est nécessaire d'observer les sites de protonation sur un α-aminoester simple. Dans la littérature, le comportement des acides carboxyliques[135], des esters[136] et des aminoacides[137] en milieu superacide a été étudié par Georges Olah dès les années 1960. La protonation de la plupart des acides aminés naturels a été observée par RMN ^{1}H dans le milieu $FSO_3H/SbF_5/SO_2$.

L'acide aminé le plus simple étudié était la glycine. A -60 °C, les protons sur l'atome d'azote (3H) sont observés sous forme d'un signal large à 7,13 ppm, tandis que les protons de l'acide carboxylique (2H) apparaissent sous la forme d'un singulet à 14,43 ppm et en deux signaux à 14,2 et 14,43 ppm à -90 °C. À -20 °C, les protons de méthylène (2H) sont résolus en un quadruplet à 5,25 ppm (J_{CH-NH} = 6 Hz). Les signaux observés sont en accord avec la présence de la forme diprotonée de la glycine dans le milieu.

Dans le cas de la *L*-proline, la diprotonation est également observée et le dication reste stable jusqu'à -40 °C. À -90 °C, les protons sur les atomes d'oxygène sont divisés en deux signaux à 14,3 ppm et 14,5 ppm, et les deux protons sur l'atome d'azote apparaissent à 7,3 ppm sous la forme d'un singulet large (Figure 30).

[135] Olah, G. A.; White, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (14), 3591–3594.
[136] Olah, G. A.; O'Brien, D. H.; White, A. Mallinson. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (22), 5694–5700.
[137] Olah, G. A.; Brydon, D. L.; Porter, R. D. *J. Org. Chem.* **1970**, *35* (2), 317–328.

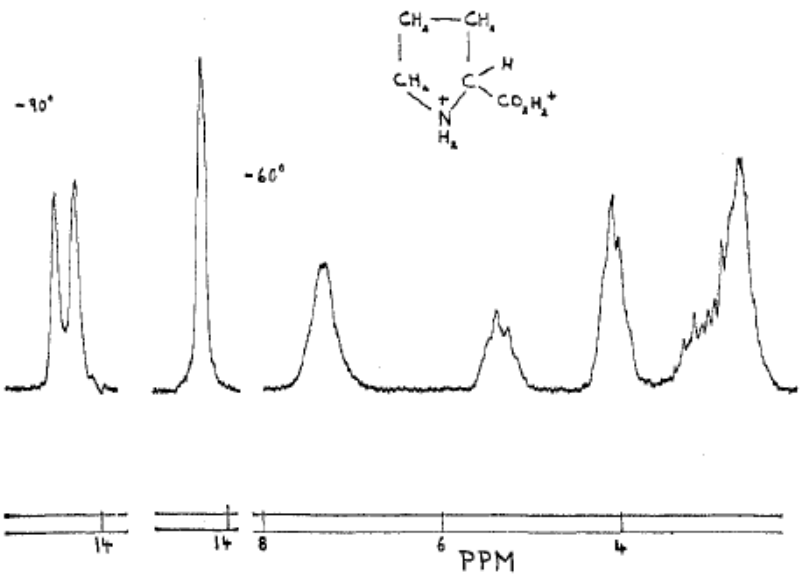


Figure 30 : Spectre RMN ^{1}H (60 MHz) après réaction de la L-proline dans $FSO_3H/SbF_5/SO_2$

Des expériences RMN *in situ* ont été effectuées à partir de l'ester de di-méthylglycine **1.1**. L'aminoester a été dissout dans le milieu HF/SbF_5 (22 mol% de SbF_5) à -20 °C puis le mélange a été analysé par RMN basse température à -20 °C avec l'acétone-*d6* comme référence externe (Figure 31).

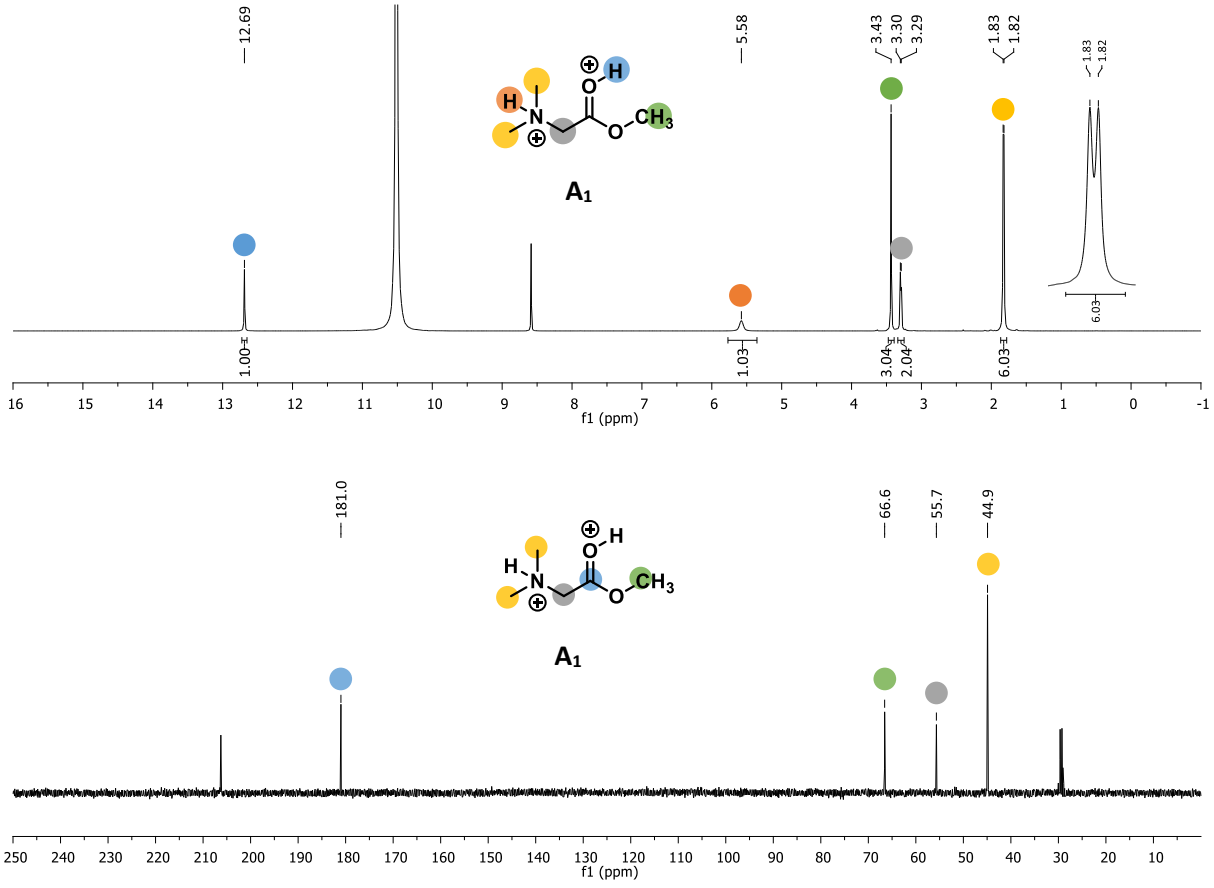


*Figure 31 : Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C (400 MHz) après réaction de l'ester de di-méthylglycine **1.1** dans HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à -20 °C*

Sur le spectre RMN ^{1}H, on peut observer le signal du proton de protonation de l'amine sous la forme d'un singulet large avec un déplacement chimique de 5,58 ppm. La protonation de l'azote est confirmée par le dédoublement du signal des méthyles et du méthylène (J_{NH-CH} = 5,0 Hz). De plus, un singulet fin est observé à 12,69 ppm correspondant au signal de protonation du carbonyle. La RMN ^{13}C confirme la forme protonée du carbonyle avec le déblindage du carbone à 181,1 ppm (δ = 171,4 ppm pour la forme neutre dans l'acétone-*d6*).

De plus, les calculs théoriques des déplacements chimiques pour la formation du dication ammonium-carboxonium **A_1** sont en accords avec les déplacements chimiques observés expérimentalement (Figure 32, voir partie expérimentale pour le détail des calculs). L'ensemble des calculs théoriques ont été réalisés au laboratoire sous l'encadrement de C. Bachmann et F. Guégan au sein du groupe de Chimie Théorique de l'IC2MP. Les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel Gaussian 09 rev A, au niveau B3LYP/cc-pVDZ. Ce niveau de théorie a déjà montré son efficacité dans la modélisation de la réactivité de composés organiques dans les conditions superacides HF/SbF_5.[138,139] Les déplacements chimiques ont été calculés avec la méthode GIAO (Gauche Including Atomic Orbital) en utilisant le niveau de théorie B3LYP/cc-pVTZ sur l'intermédiaire de plus basse énergie, optimisé avec B3LYP/cc-pVDZ.

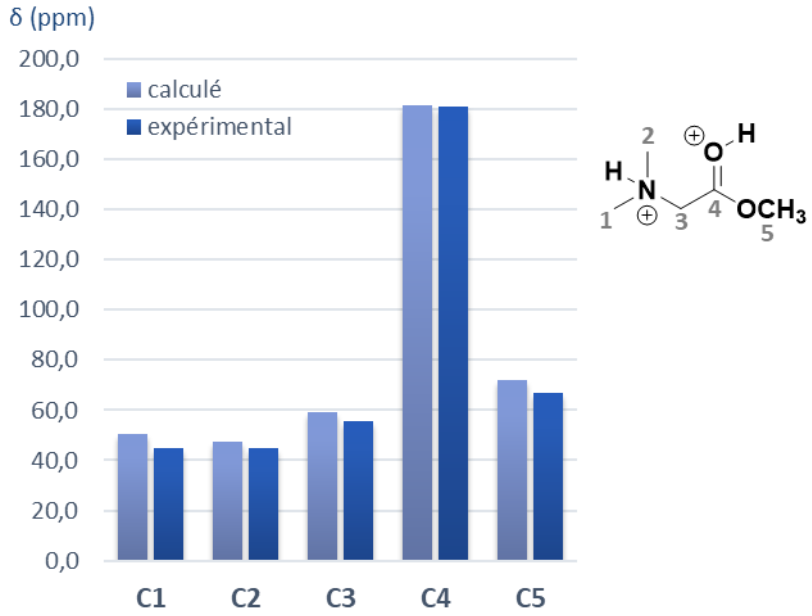


*Figure 32 : Déplacements chimiques RMN ^{13}C expérimentaux et calculés de l'ion **A_1** (B3LYP/cc-pVTZ)*

Des tentatives de cristallisation ont permis d'obtenir une structure cristalline de la glycine diprotonée. On peut observer la protonation sur l'atome d'azote et sur le carbonyle de la fonction acide

[138] Compain, G.; Martin-Mingot, A.; Frapper, G.; Bachmann, C.; Jouannetaud, M.-P.; Thibaudeau, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (47), 5877.
[139] Métayer, B.; Compain, G.; Jouvin, K.; Martin-Mingot, A.; Bachmann, C.; Marrot, J.; Evano, G.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (7), 3397–3410.

carboxylique avec 2 équivalents de pentafluorure d'antimoine dans du HF (Figure 33). Cela confirme la possible diprotonation des composés de type α-aminoacide en milieu superacide HF/SbF_5.

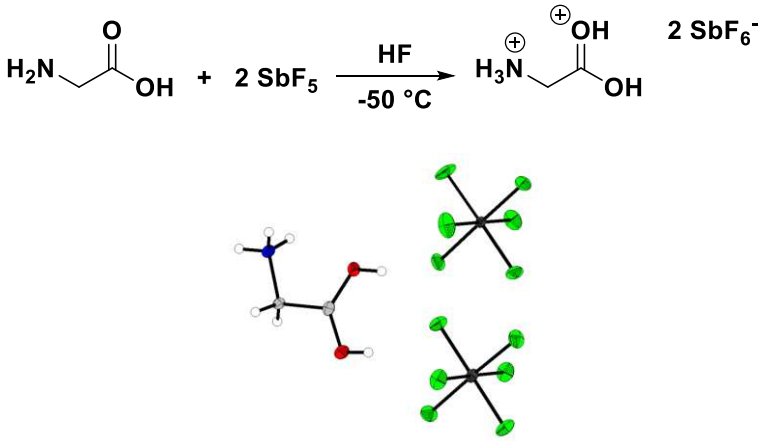


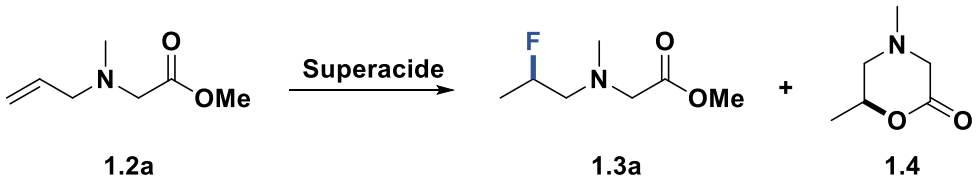
Figure 33 : Structure cristallographique de $[NH_3CH_2COOH_2]^{2+}.2[SbF_6]^-$

2.3. Réactivité de dérivés α-aminocarbonylés insaturés

2.3.1. Mise au point des conditions opératoires

L'aminoester **1.2a** a été choisi comme substrat modèle pour explorer la réactivité de ce type de composé en milieu superacide. Celui-ci ne réagit pas en présence d'acide trifluorométhanesulfonique (CF_3SO_3H) à température ambiante et aucune réaction n'est observée dans l'acide fluorhydrique anhydre. Lorsque l'acidité du milieu augmente avec l'ajout de SbF_5 (8 mol%), le composé fluoré **1.3a** est obtenu (Tableau 6, entrées 1-3). Cela confirme la nécessité d'opérer dans des conditions suffisamment acides pour activer l'insaturation et ainsi obtenir le composé hydrofluoré. Avec l'augmentation de l'acidité (de 8 à 22 mol% de SbF_5) et de la température (de -20 à 0 °C), on observe la formation progressive de la morpholinone **1.4** au dépend du composé fluoré **1.3a** (Tableau 6, entrées 3-5). Après 8 h de réaction, la morpholinone est obtenue avec un rendement de 90% (Tableau 6, entrée 6).

*Tableau 6 : Hydrofluoration et hydroalkoxylation du substrat modèle **1.2a***



1.2a **1.3a** **1.4**

Entrée	*Superacide*[a]	*SbF_5 [mol%]*[b]	*T [°C]*	*t [h]*	*(Conv) Rdt (%)*[c] **1.3a**	**1.4**
1	CF_3SO_3H	-	20	2	/[d]	
2	HF	-	-20	2	/[d]	
3	HF/SbF_5	8	-20	0,17	(100) 65	0
4	HF/SbF_5	22	-20	0,17	(66)[e]	(8)
5	HF/SbF_5	22	0	2	(14)	(86) 65
6	HF/SbF_5	22	0	8		(100) 90

[a] utilisé comme solvant de réaction/la concentration molaire en substrat **1.2a** dans cette solution est de 0,2 mol/L ; [b] % molaire de SbF_5 dans une solution de HF ; [c] (conversion de **1.2a** déterminée par analyse du brut réactionnel par RMN) Rendement isolé ; [d] pas de réaction ; [e] traces de l'analogue γ-fluoré observé dans le brut.

La formation de la morpholinone **1.4** après hydrolyse du milieu suggère la formation du dication ammonium-carboxonium cyclique $\mathbf{C_2}$ *in situ* (Schéma 59). Dans un premier temps, le substrat peut être diprotoné en milieu superacide pour former le dication $\mathbf{A_2}$. L'équilibre entre la forme protonée et la forme neutre des esters en superacide[136] peut expliquer l'équilibre entre les dications ammonium-carboxonium $\mathbf{A_2}$ et ammonium-carbénium $\mathbf{B_2}$. Le carbocation $\mathbf{B_2}$ peut être stabilisé par la participation du carbonyle de manière intramoléculaire, formant l'intermédiaire cyclique ammonium-dioxocarbénium $\mathbf{C_2}$. Suivant les propriétés fluorantes du milieu, le β-fluoroaminoester ou le produit cyclique sont obtenus sélectivement. Si le milieu est peu acide (plus forte nucléophilie des ions fluorure solvatés sous forme SbF_6^-), le dication $\mathbf{C_2}$ conduit à l'ion fluoré $\mathbf{D_2}$. En augmentant l'acidité du milieu, la nucléophilie des ions fluorure du milieu est diminuée ($Sb_2F_{11}^-$, …) et l'activation de la liaison C-F par protonation (ou par complexation avec des espèces SbF_5 non complexées) est favorisée. Cet équilibre a été démontré en soumettant le produit **1.3a** aux conditions de cyclisation (22 mol% de SbF_5, 0 °C) qui conduit exclusivement à la formation de la morpholinone **1.4** après hydrolyse. L'équilibre est donc déplacé vers la formation du dication $\mathbf{C_2}$ qui après hydrolyse conduit au produit **1.4**.

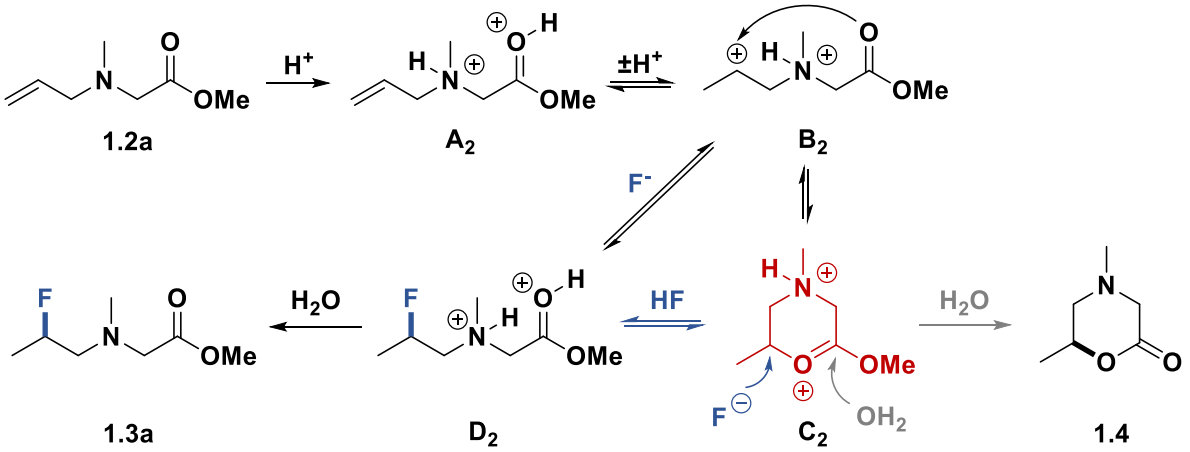


*Schéma 59 : Mécanisme proposé pour la formation des produits **1.3a** et **1.4***

2.3.2. Études mécanistique et conformationnelle

2.3.2.1. Expériences RMN in situ

Pour vérifier les hypothèses émises, une étude mécanistique a été effectuée par des expériences RMN *in situ* et par l'analyse RX de cristaux obtenus. Le substrat modèle **1.2a** a été introduit dans un mélange HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) et le milieu a été analysé par RMN à -20 °C. Sur le spectre RMN ^{1}H (Figure 34), on observe les signaux caractéristiques de l'intermédiaire ammonium-carboxonium hydrofluoré diprotoné **D_2** :

- Le proton de protonation de l'ester à 12,69 ppm
- À 5,74 ppm, le signal correspondant au proton de protonation de l'amine
- À 1,90 ppm, le signal du N-Me qui est présent sous la forme d'un doublet, confirmant la protonation de l'azote
- Et les signaux caractéristiques d'un composé hydrofluoré avec un doublet de multiplet (J_{H-F} = 48 Hz) à 3,78 ppm (CHF) et un doublet de doublets (J_{H-F} = 25,5 Hz, J_{H-H} = 6,0 Hz) à 0,06 ppm correspondant au CH_3CHF.

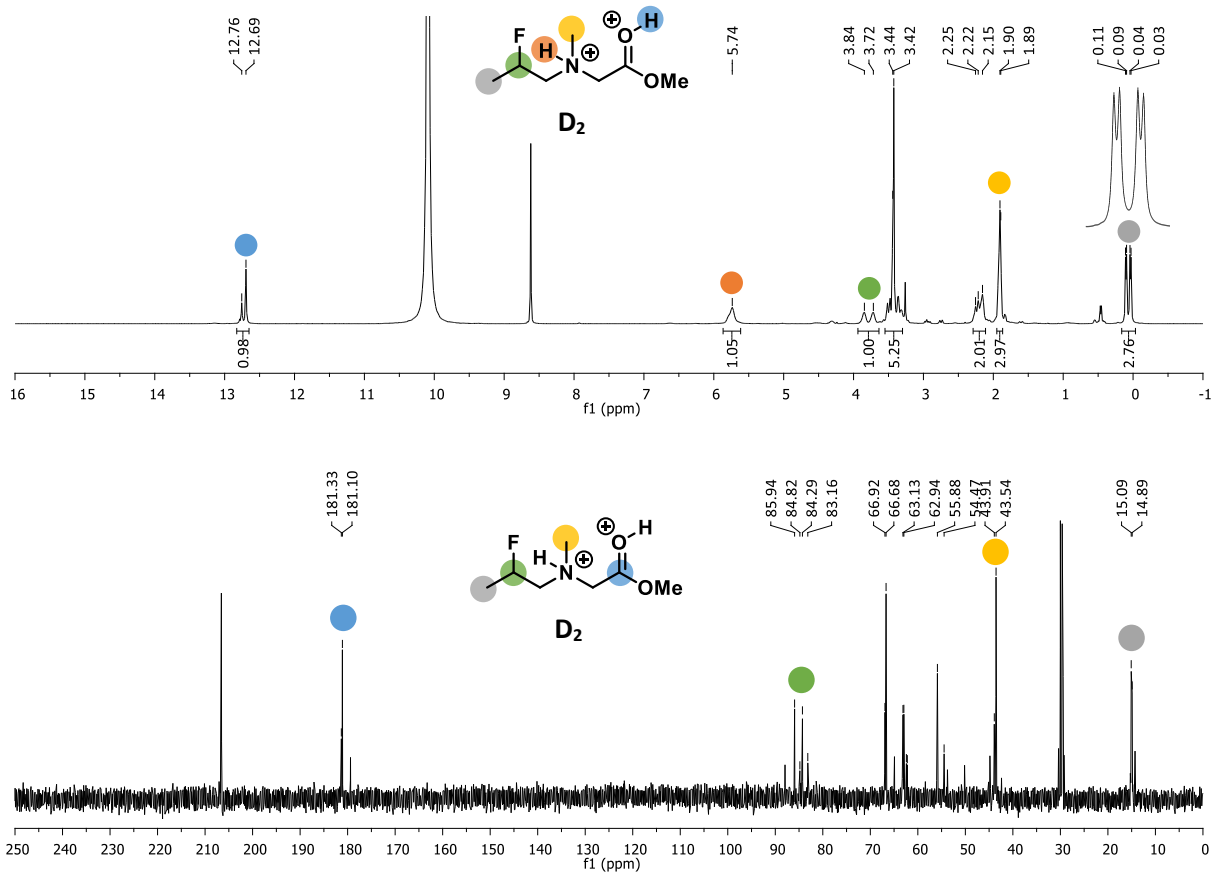


*Figure 34 : Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C (400 MHz) obtenus après réaction de l'ester de méthyle de N-allylméthylglycine **1.2a** dans HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à -20 °C*

L'analyse du spectre RMN ^{13}C confirme la structure du dication **D_2**, avec le déblindage du carbone de la fonction ester et le signal à 85,1 ppm sous la forme d'un doublet ($J_{C\text{-}F}$ = 162 Hz) correspondant au carbone CHF. De façon intéressante, on peut voir que tous les signaux sont dédoublés. Ceci est dû à l'observation des deux diastéréomères dans le milieu, puisque deux centres asymétriques sont formés : l'atome d'azote après protonation et le carbone fluoré. Sans explication évidente, il apparait que la proportion des deux diastéréomères soit différente (2:1). Deux hypothèses peuvent être formulées : a) la fluoration se fait de façon diastéréosélective sous l'influence de l'ion ammonium chiral **C_2** ; b) après fluoration de l'ion **C_2** (Schéma 59), un équilibre déprotonation/protonation de l'azote de l'ion **D_2** conduit à l'enrichissement d'un des diastéréomères sous l'influence d'interactions dipôle-dipôle (voir partie 3.1.2 de l'introduction).

De plus, on peut observer la présence d'un autre composé sur le spectre RMN ^{13}C. Il s'agit de l'intermédiaire cyclique **C_2**. Pour une observation plus distincte de ce dication, le substrat **1.2a** a été soumis aux conditions superacides (HF/SbF_5, 22 mol% SbF_5) pendant 3 h à 0 °C, puis une partie du mélange réactionnel est prélevée pour réaliser les expériences RMN *in situ*. Les analyses ^{1}H et ^{13}C du milieu ont été effectuées à -20 °C (Figure 35).

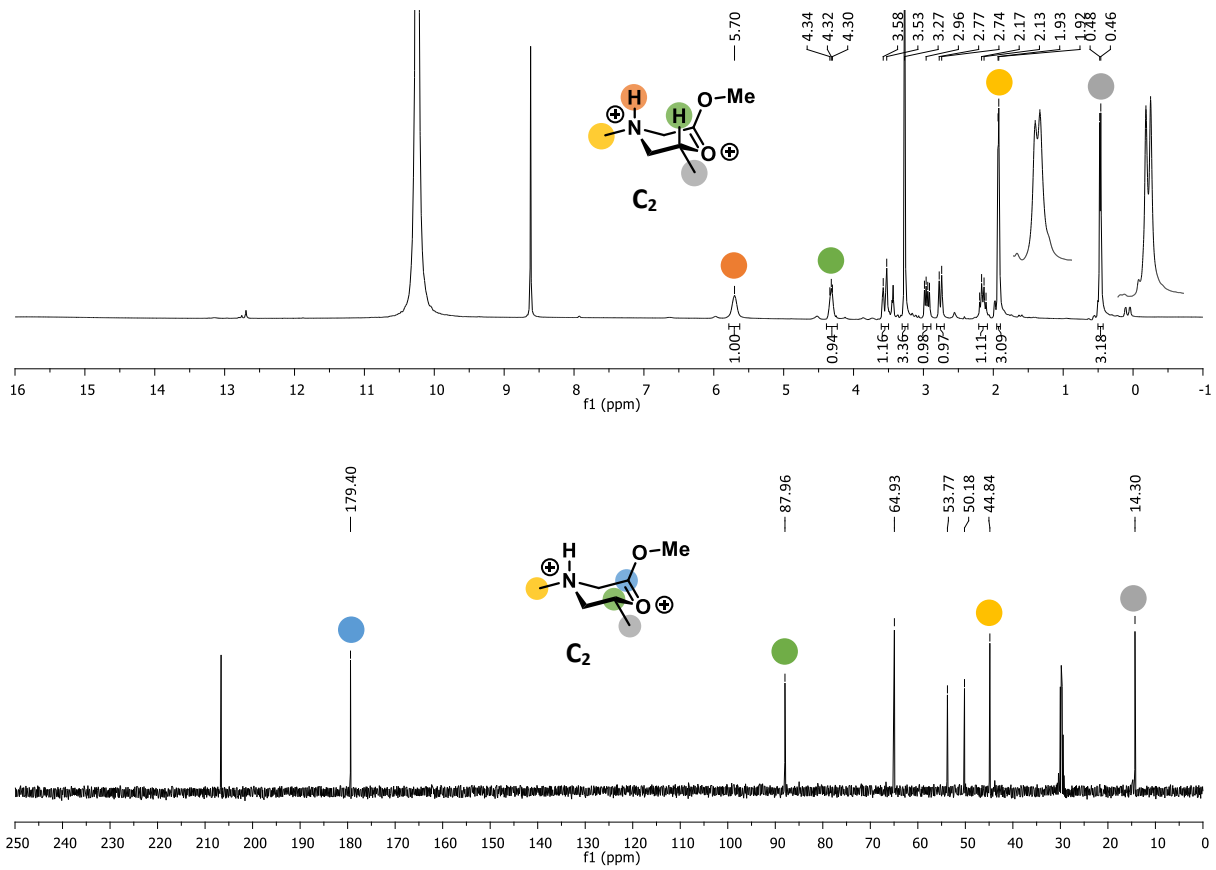


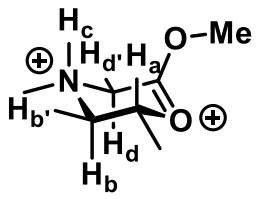
*Figure 35 : Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C (400 MHz) obtenus après réaction de l'ester de méthyle de N-allylméthylglycine **1.2a** en solution dans HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) 3 h à 0 °C (analyse à -20 °C)*

Sur le spectre ^{1}H, on peut voir la formation exclusive du dication ammonium-carboxonium cyclique **C_2** :

- Le singulet large à 5,70 ppm correspond au proton de protonation de l'amine.
- Le signal à 4,32 ppm sous la forme d'un multiplet correspond à l'hydrogène signalé en vert.
- Le signal du groupement méthyle sur l'atome d'azote à 1,92 ppm est sous la forme d'un doublet confirmant la protonation de l'amine
- Le signal à 0,47 ppm (doublet) ayant pour intégration 3 hydrogènes correspond au méthyle exocyclique.

Les groupements CH_2 intracycliques sont diastéréotopiques et sont caractérisés par la présence de signaux intégrant pour 1 hydrogène entre 2 et 4 ppm. Grace à l'analyse des spectres 2D NOESY ^1H-^1H et HSQC ^1H-^{13}C, chaque signal a pu être attribué de la façon suivante :

- H_a : 4,31 ppm, multiplet, H_{axial}
- H_b : 2,15 ppm, doublet de doublet dédoublé ($J_{Hb\text{-}Ha,Hc}$ = 11,3 Hz, $J_{Hb\text{-}Hb'}$ = 14,0 Hz), H_{axial}
- $H_{b'}$: doublet ($J_{Hb\text{-}Hb'}$ = 14,1 Hz) à 2,76 ppm, $H_{équatorial}$
- H_c : 5,70 ppm, singulet large, H_{axial}
- H_d : 2,95 ppm, doublet dédoublé ($J_{Hd\text{-}Hd'}$ = 19,2 Hz, $J_{Hd\text{-}Hc}$ = 9,6 Hz), H_{axial}
- $H_{d'}$: 3,55 ppm, doublet dédoublé ($J_{Hd\text{-}Hd'}$ = 19,6 Hz, $J_{Hd\text{-}Hc}$ = 3,5 Hz), $H_{équatorial}$



Compte-tenu des constantes de couplage et des déplacements chimiques observés, ainsi que les données de la littérature (ions pipéridinium[140]), la conformation privilégiée de l'ion **C_2** en solution est celle où les méthyles (porté par l'azote et exocyclique) pointent en position équatoriale.

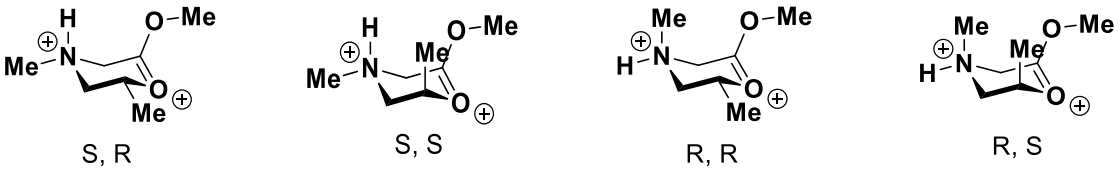
L'analyse RMN ^{13}C est en accord avec la structure du dication **C_2** puisque le signal du carbonyle est déblindé à 179,4 ppm indiquant une charge formelle positive et le fort déblindage du carbone en vert. L'observation d'un seul produit (pas de dédoublement de signaux, contrairement à l'ion **D_2**) indique la formation d'un couple d'énantiomères et une conformation unique de ce dication ammonium-carboxonium cyclique.

2.3.2.2. Calculs théoriques

Pour confirmer cette hypothèse, des calculs de modélisation ont été réalisés en collaboration avec le groupe de Chimie Théorique de l'IC2MP.

Plusieurs conformères peuvent être proposés pour le dication cyclique **C_2** (Figure 36). En faisant l'hypothèse que l'intermédiaire adopte une conformation chaise (plus stable), le groupement méthyle sur l'atome d'azote et le méthyle terminal peuvent être en position équatoriale ou axiale. Après calcul et optimisation, quatre conformères sont obtenus (en fixant la forme du cycle) : (*R*),(*S*) ; (*S*),(*S*) ; (*R*),(*R*) et (*R*),(*S*) (configuration absolue de l'atome d'azote et de l'atome du carbone asymétrique). Les calculs ont été menés avec et sans solvant implicite (PCM) (voir partie expérimentale). Le calcul des énergies relatives entre les conformères indique que le dication (*S*),(*R*) est le plus stable. Ce résultat semble raisonnable puisque les groupements méthyles exocycliques sont en position équatoriale. Ces résultats sont également en accord avec l'hypothèse formulée après analyses RMN.

[140] Terui, Y.; Tori, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, No. 2, 127–133.



0,0 kcal/mol +1,9 kcal/mol +2,0 kcal/mol +6,1 kcal/mol

*Figure 36 : 4 stéréoismères possibles du dication **C₂** et leur énergie relative (B3LYP/cc-pVDZ, PCM ε = 83,6)*

Comme on peut le constater, les déplacements chimiques ^{13}C calculés pour cette espèce corrèlent parfaitement avec les déplacements chimiques expérimentaux, ce qui confirme la structure observée par RMN *in situ* (Figure 37).

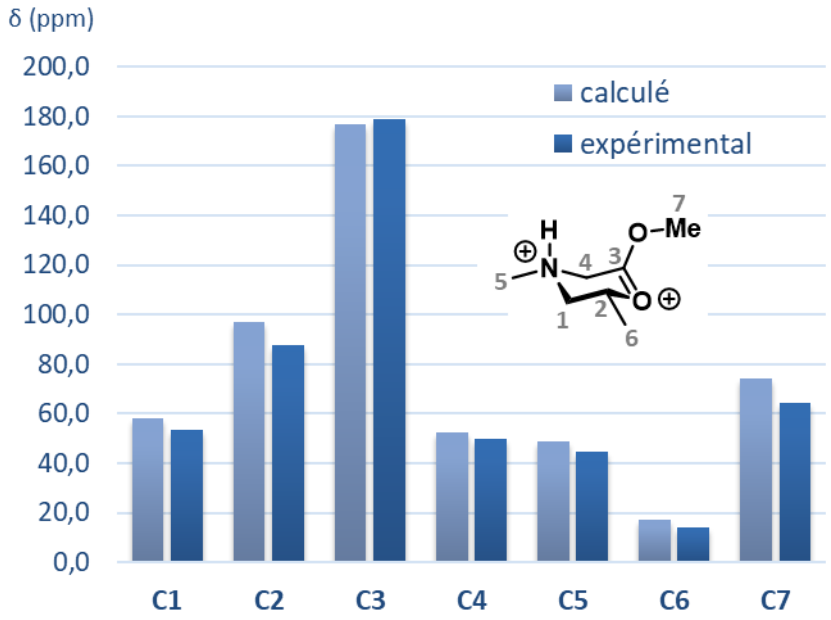


*Figure 37 : Déplacements chimiques RMN ^{13}C expérimentaux et calculés (B3LYP/cc-pVTZ) du dication **C₂***

2.3.2.3. Analyses DRX

Ainsi, pour tenter de confirmer l'ensemble de ces résultats, nous avons essayé de cristalliser ce dication afin d'obtenir une structure cristallographique. Après réaction de l'aminoester **1.2a** dans le milieu HF/SbF_5 (10 équivalents de SbF_5) à 0 °C pendant 12 h, le milieu a été refroidi à -40 °C favorisant l'évaporation lente de l'acide fluorhydrique. Ainsi, un mono-cristal a pu être obtenu, la structure est représentée dans la Figure 38.

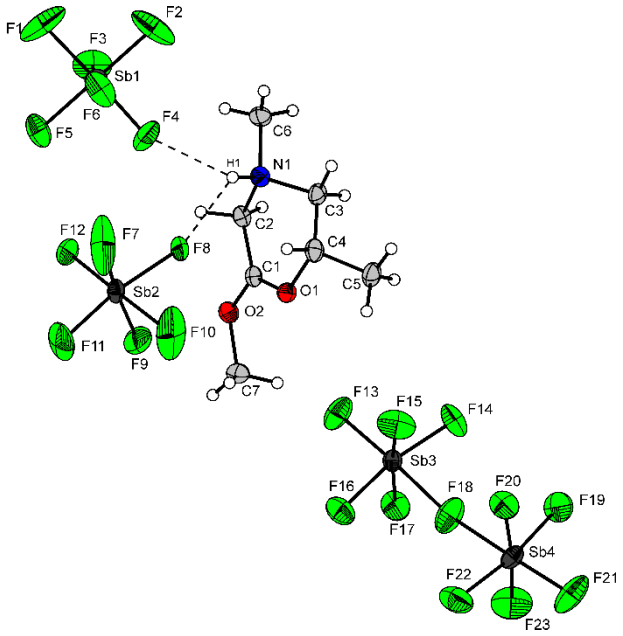


Figure 38 : Structure cristallographique de ***C₂***

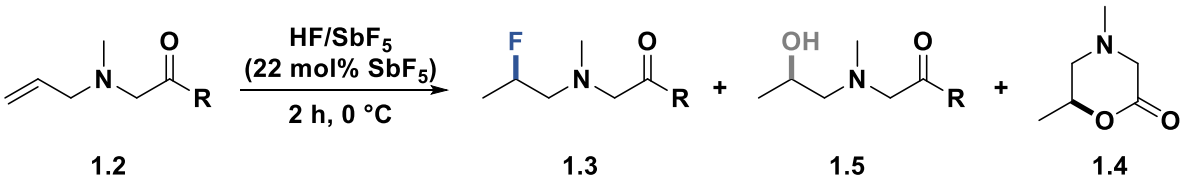
Les longueurs de liaison CN et les longueurs de liaison CC se situent dans la gamme normale d'une liaison CN et d'une liaison CC simple, respectivement. La distance entre C4 et O1 est de 1,514(6) Å dans le système cyclique, elle s'avère plus longue qu'une simple liaison CO normale (1,43 Å). Les longueurs de liaison C1-O1 (d = 1,275(6) Å) et C1-O2 (d = 1,262 (6) Å) ne diffèrent pas de manière significative, ce qui indique une distribution isoélectronique sur les deux liaisons (voir partie expérimentale). De plus, le cycle adopte une conformation de type chaise (avec la partie COOMe planaire) avec les hydrogènes (NH et CH) en position axiale et les groupements méthyles en position équatoriale, comme prédit par la modélisation moléculaire et observé par analyse RMN en solution superacide.

L'ensemble de ces résultats confirme le mécanisme proposé avec l'observation des intermédiaires dicationiques, en particulier la formation d'un dication ammonium-carboxonium cyclique adoptant une conformation préférentielle en solution et à l'état solide.

2.3.3. Impact de la fonction carbonylée

Après optimisation des conditions, la réactivité d'autres amines a été étudiée en modulant la fonction carbonylée. Les réactions ont été effectuées dans le mélange HF/SbF_5 avec 22 mol% de SbF_5 à 0 °C pendant 2 h. En utilisant des cétones comme fonctions chélatrices de carbocation, les β-hydroxyamines **1.5b** et **1.5c** sont obtenues sélectivement et de façon quantitative. Néanmoins, après purification, seulement 15% d'alcool **1.5c** a pu être obtenu (Tableau 7, entrées 1-2). Dans le cas de l'amide **1.2d**, la conversion est totale mais seulement une faible quantité de la morpholinone **1.4** est observée dans la RMN ^{1}H du brut réactionnel (Tableau 7, entrée 3). Un faible rendement est obtenu en utilisant l'aminoacide **1.2e**, sachant que l'acide est soluble en solution aqueuse après hydrolyse du milieu réactionnel (Tableau 7, entrée 4). L'ester de tert-butyle conduit à 23% de rendement alors que son analogue ester de méthyle permet d'obtenir 65% de rendement dans les mêmes conditions (Tableau 7, entrées 5-6).

Tableau 7 : Impact de la fonction oxygénée sur les produits obtenus



Entrée	R	(Conv) Rdt (%)[a] 1.3	1.5	1.4
1	**1.2b** Ph	0	(100) 58	0
2	**1.2c** Me	0	(100) 15	0
3	**1.2d** NH_2	0	0	(<5)[b]
4	**1.2e** OH	0	0	(100)[b] 10
5	**1.2a** OMe	(14)	0	(86) 65
6	**1.2f** O*t*Bu	0	0	(100)[b] 23

[a] (conversion de **1.2** déterminée par analyse du brut réactionnel par RMN) Rendement isolé ; [b] masse non récupérée dans le brut réactionnel.

La formation des produits hydroxylés peut être expliquée selon le mécanisme suivant (Figure 39). Après polyprotonation de l'aminocétone insaturée, le carbocation **B_3** peut être piégé par le carbonyle pour former le dication cyclique **C_3**. Lors de l'hydrolyse, deux positions électrophiles peuvent alors être attaquées par une molécule d'eau. Dans les deux cas, le même produit **1.5** est obtenu.

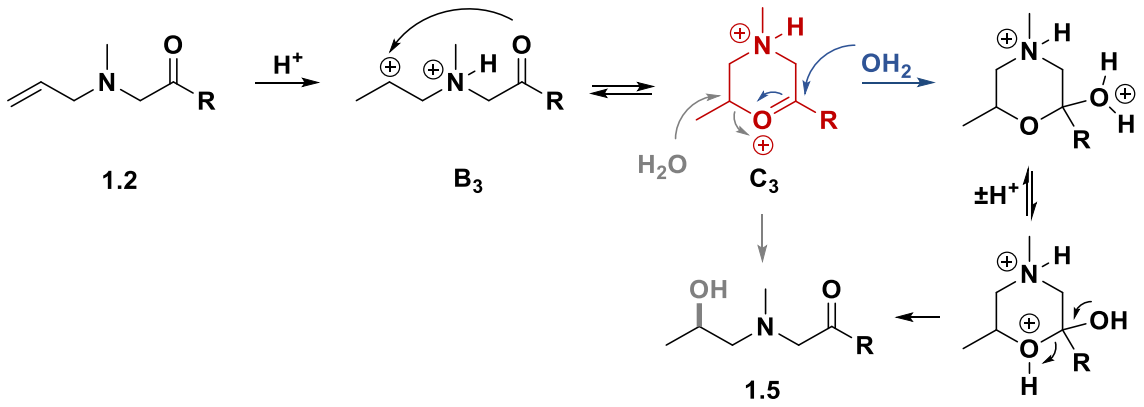
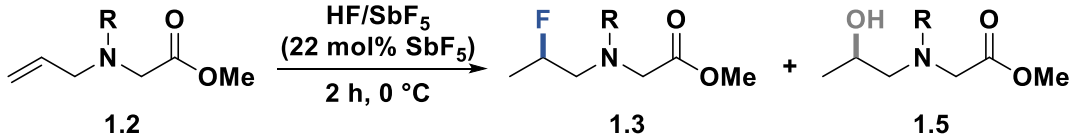


*Figure 39 : Mécanisme proposé pour la formation de l'alcool **1.5***

2.3.4. Impact de la fonction azotée

L'influence du groupement protecteur de l'atome d'azote a également été étudiée dans les conditions de cyclisation (22 mol% SbF_5, 0 °C, 2 h) en faisant varier le groupement R (Tableau 8). L'amine secondaire **1.2g** conduit au produit hydrofluoré et aucun produit cyclique n'a été observé. Dans le cas d'une fonction amide (R = Ac), l'alcool **1.5h** a été obtenu sélectivement avec un rendement de 49%. En 10 minutes de réaction, l'alcool est récupéré avec 72% de rendement après purification.

Tableau 8 : Influence du groupement protecteur (amine secondaire et amide)



1.2 1.3 1.5

Entrée	R	(Conv) Rdt (%)[a] 1.3	1.5	1.4
1	**1.2g** H	(86)[b]	0	0
2	**1.2h** Ac	0	(100) 49	0

[a] (conversion de **1.2** déterminée par analyse du brut réactionnel par RMN) Rendement isolé. [b] 14% de l'analogue γ-fluoré.

Quel groupement carbonylé stabilise le carbocation pour conduire au composé hydroxylé, l'amide ou l'ester ?

Pour répondre à cette question, des analyses RMN *in situ* du composé **1.2h** ont été effectuées dans le milieu HF/SbF_5 à 22 mol% de SbF_5 à -20 °C. Les spectres ^1H et ^{13}C confirment la formation de l'intermédiaire oxazolinium **E** dans le milieu, issu du piégeage du carbocation par le carbonyle de la fonction amide (Figure 40).

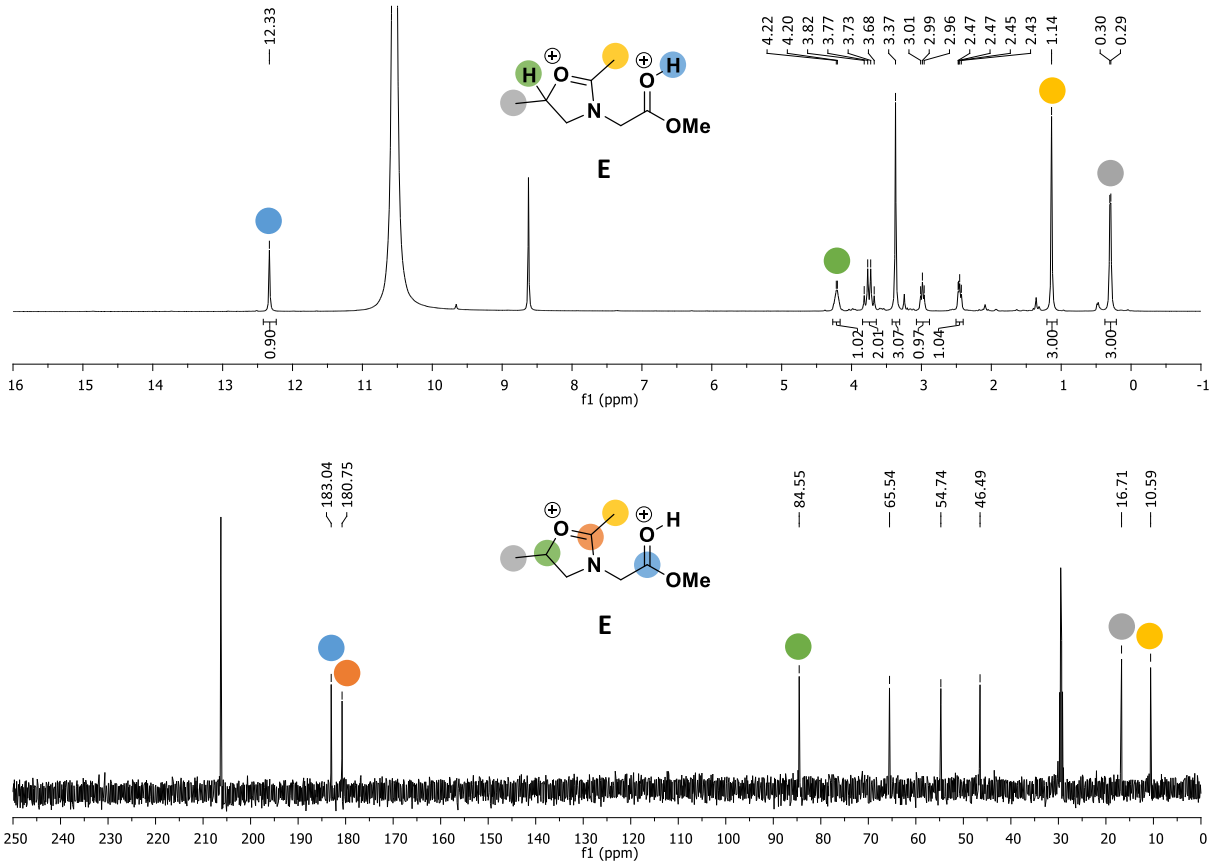


*Figure 40 : Spectres RMN ^1H et ^{13}C (400 MHz) obtenus après réaction de l'ester de N-acétyl-N-allylglycine **1.2h** dans HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à -20 °C*

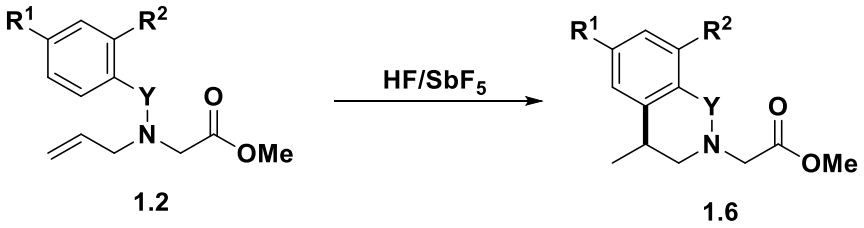
Sur le spectre RMN ^{1}H, on observe la protonation de l'ester avec le signal à 12,33 ppm comme précédemment et le méthyle en gris sous la forme d'un doublet à 0,30 ppm, couplant avec l'hydrogène voisin. Les expériences 2D permettent d'attribuer les signaux à 3,00 et 2,45 ppm aux hydrogènes du cycle en position α du carbocation stabilisé. Les hydrogènes du méthylène en α de l'ester sont quant à eux caractérisés par le signal à 3,75 ppm. Ces conclusions permettent de prouver la structure de l'intermédiaire **E**, avec la stabilisation du carbocation par la fonction amide.

Sur le spectre ^{13}C, le groupement CH_3 de l'acétyle apparait à 10,6 ppm, ce qui est en accord avec un intermédiaire de type oxazolinium, précédemment observé dans le milieu HF/SbF_5 lors de la stabilisation d'un ion oxocarbénium par un groupement NHAc (δ = 12,5 ppm dans ce cas).[141]

D'autres groupements protecteurs ont été testés tels que des sulfonamides et des benzyles (Tableau 9). L'utilisation d'un groupement tosyle conduit exclusivement à la formation du sultame **1.6i** dans les conditions de cyclisation, l'optimisation des conditions[25] permet d'obtenir un rendement de 80% Tableau 9, entrées 1-2). L'utilisation d'un groupement nosyle devrait réduire la nucléophilie de l'aromatique, d'autant plus que les nitro-aromatiques sont protonés sur la fonction nitro dans le milieu HF/SbF_5. Malgré cela, la dégradation du substrat **1.2j** par déallylation est observée dans le brut réactionnel (Tableau 9, entrée 3). Ensuite, trois groupements benzyles ont été testés. Sans surprise, l'aromatique **1.2k** conduit exclusivement à la tétrahydroisoquinoline **1.6k** même à faible acidité (2 mol% SbF_5) avec un rendement de 64% (Tableau 9, entrée 4). Pour diminuer la nucléophilie du groupement benzyle dans le milieu superacide, des aromatiques nitro-substitués **1.2l** et **1.2m** ont été utilisés. Cependant, seuls les produits issus d'une réaction de type Friedel-Crafts **1.6l** et **1.6m** ont été obtenus avec de bons rendements dans les conditions de formation de la morpholinone (Tableau 9, entrées 5-7).

[141] Martin, A.; Arda, A.; Désiré, J.; Martin-Mingot, A.; Probst, N.; Sinaÿ, P.; Jiménez-Barbero, J.; Thibaudeau, S.; Blériot, Y. *Nat. Chem.* **2016**, *8* (2), 186–191.

Tableau 9 : Influence du groupement protecteur (sulfonamide et benzyle)



Entrée	*Substrat*	*Y*	*R^1*	*R^2*	*Conditions*	*Rdt **1.6** [%]*[a]
1	**1.2i**	SO_2	Me	H	22 mol% SbF_5 0 °C, 2h	**1.6i** 65
2	**1.2i**	SO_2	Me	H	12 mol% SbF_5 -20 °C, 10 min	**1.6i** 80
3	**1.2j**	SO_2	H	NO_2	22 mol% SbF_5 0 °C, 2h	-[b]
4	**1.2k**	CH_2	H	H	2 mol% SbF_5 -20 °C, 10 min	**1.6k** 64
5	**1.2l**	CH_2	NO_2	H	22 mol% SbF_5 0 °C, 2h	**1.6l** 68
6	**1.2m**	CH_2	H	NO_2	22 mol% SbF_5 0 °C, 2h	**1.6m** 55
7	**1.2m**	CH_2	H	NO_2	22 mol% SbF_5 0 °C, 30 min	**1.6m** 69

[a] Rendement isolé ; [b] dégradation totale du substrat par déallylation.

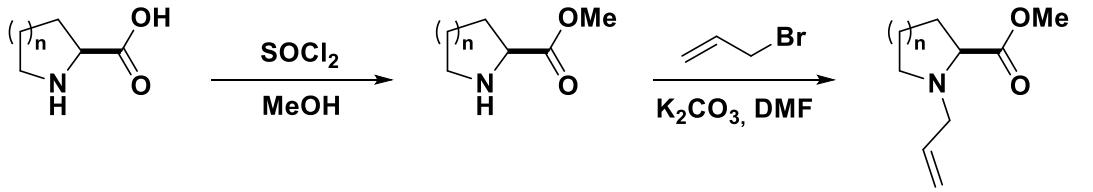
3. Réactions stéréocontrôlées en milieu superacide

Par les résultats précédents, nous avons montré la possibilité de former un dication de type ammonium-dioxocarbénium cyclique dans le milieu HF/SbF_5. De plus, celui-ci adopte une conformation privilégiée en solution. Des aminoesters chiraux présentant une chaine allyle ont été ainsi synthétisés et testés dans des conditions de fluoration pour conduire à des β-fluoroamines chirales.

3.1. Hydrofluoration d'aminoesters chiraux insaturés

3.1.1. Synthèses des substrats

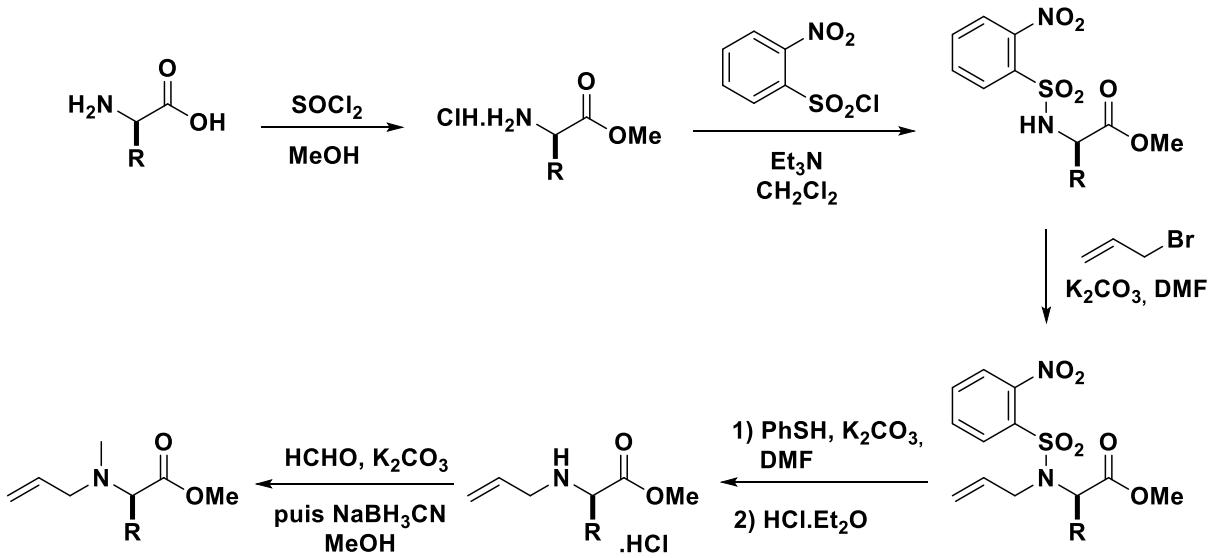
Les dérivés insaturés de la proline **1.7a** et de l'acide pipécolique **1.7b** ont été synthétisés en deux étapes à partir des acides aminés énantiopurs (Schéma 60). Les aminoesters cycliques sont obtenus par estérification de l'acide aminé avec du $SOCl_2$ dans du méthanol à reflux puis par alkylation de l'amine avec du bromure d'allyle.



(*S*) n = 1, **(*S*)-1.7a**
(*R*) n = 1, **(*R*)-1.7a**
(*S*) n = 2, **(*S*)-1.7b**
(*R*) n = 2, **(*R*)-1.7b**

Schéma 60 : Synthèse d'aminoesters insaturés chiraux en série proline et acide pipécolique

Les aminoesters non cycliques **1.7c-e** ont été synthétisés selon une synthèse multi-étapes (Schéma 61). La synthèse a été conduite sur l'alanine, la valine et la leucine en série *L* et *D*.



R = (*S*)-Me, **(*S*)-1.7c**
R = (*R*)-Me, **(*R*)-1.7c**
R = (*S*)-*i*Pr, **(*S*)-1.7d**
R = (*R*)-*i*Pr, **(*R*)-1.7d**
R = (*S*)-*i*Bu, **(*S*)-1.7e**
R = (*R*)-*i*Bu, **(*R*)-1.7e**

*Schéma 61 : Synthèse d'aminoesters insaturés chiraux **1.7c-e***

Une première étape d'estérification de l'acide aminé énantiopur avec du chlorure de thionyle dans du méthanol permet d'obtenir l'aminoester sous la forme d'un sel d'ammonium. L'amine est protégée sous la forme de sulfonamide avec du chlorure de 2-nitrobenzènesulfonyle en présence de triéthylamine dans du dichlorométhane. L'alkylation avec du bromure d'allyle permet d'obtenir la sulfonamide insaturée. La déprotection du groupement sulfonyle a été conduite en présence de thiophénol avec du carbonate de potassium dans du DMF puis le sel d'ammonium a été formé à la fin du traitement aqueux. Finalement, une étape d'amination réductrice en présence de *para*-formaldéhyde et de $NaBH_3CN$ permet de conduire à l'amine insaturée **1.7**.

La pureté optique des aminoesters insaturés chiraux obtenus a été vérifiée par HPLC chirale (voir partie expérimentale) et les rendements obtenus sont présentés dans le Tableau 10.

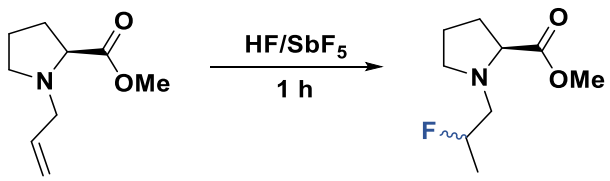
Tableau 10 : Rendement et pureté optique des aminoesters chiraux synthètisés

Composé	*Rendement total [%]*	*Excès énantiomérique [%]*
(*S*)-1.7a	64	99,5
(*R*)-1.7a	47	99,5
(*S*)-1.7b	85	98,5
(*R*)-1.7b	77	99,0
(*S*)-1.7c	42	99,5
(*R*)-1.7c	25	99,0
(*S*)-1.7d	14	99,5
(*R*)-1.7d	72	99,5
(*S*)-1.7e	29	99,5
(*R*)-1.7e	26	99,5

3.1.2. Hydrofluoration en milieu superacide

Les conditions classiques de réaction d'hydrofluoration d'amines allyliques ont été appliquées au dérivé de la proline **(*S*)-1.7a**. Après optimisation des conditions opératoires, le dérivé de la *L*-proline hydrofluorée **(*S*)-1.8a** est obtenue avec un rendement de 62% et avec un rapport diastéréomérique de 4:1 déterminé par analyse du spectre RMN ^{19}F et confirmé par analyse HPLC (voir partie expérimentale). La variation de la température (entre -50 et 0 °C) et de l'acidité ont très peu d'influence sur la proportion des diastéréomères (Tableau 11).

Tableau 11 : Optimisation des conditions d'hydrofluoration diastéréosélective



(*S*)-1.7a **(*S*)-1.8a**

Entrée	*SbF_5 [mol%]*	*T [°C]*	*r.d. (RMN ^{19}F)*	*(Conv) Rdt [%][a]*
1	8	-50	80/20	(100) 62
2	8	-20	78/22	(100) 52
3	8	0	75/25	(100)
4	4	-20	75/25	(100)

[a] (conversion de **(*S*)-1.7a** déterminée par analyse du brut réactionnel par RMN) Rendement isolé.

Ainsi, les conditions d'hydrofluoration optimisées ont été appliquées aux autres aminoesters insaturés chiraux **1.7**. Les aminoesters β-fluorés **1.8** ont été sélectivement synthétisés avec des rendements allant de 50% jusqu'à 83% (Figure 41). Comme attendu, la réaction s'est révélée diastéréosélective. Cependant, dans le cas des dérivés de la valine, aucun excès n'a pu être observé. Par contre, un excès diastéréomérique a pu être déterminé avec les dérivés de l'alanine, de la leucine et de l'acide pipécolique (r.d. 3:2). Le meilleur résultat est observé dans le cas de la proline, avec 60% d'excès diastéréomérique. Ces diastéréosélectivités sont encourageantes puisqu'il s'agit d'un des rares exemples d'hydrofluoration diastéréosélective d'amines insaturées et le premier exemple d'induction asymétrique « contrôlée » faisant intervenir des espèces superélectrophiles.

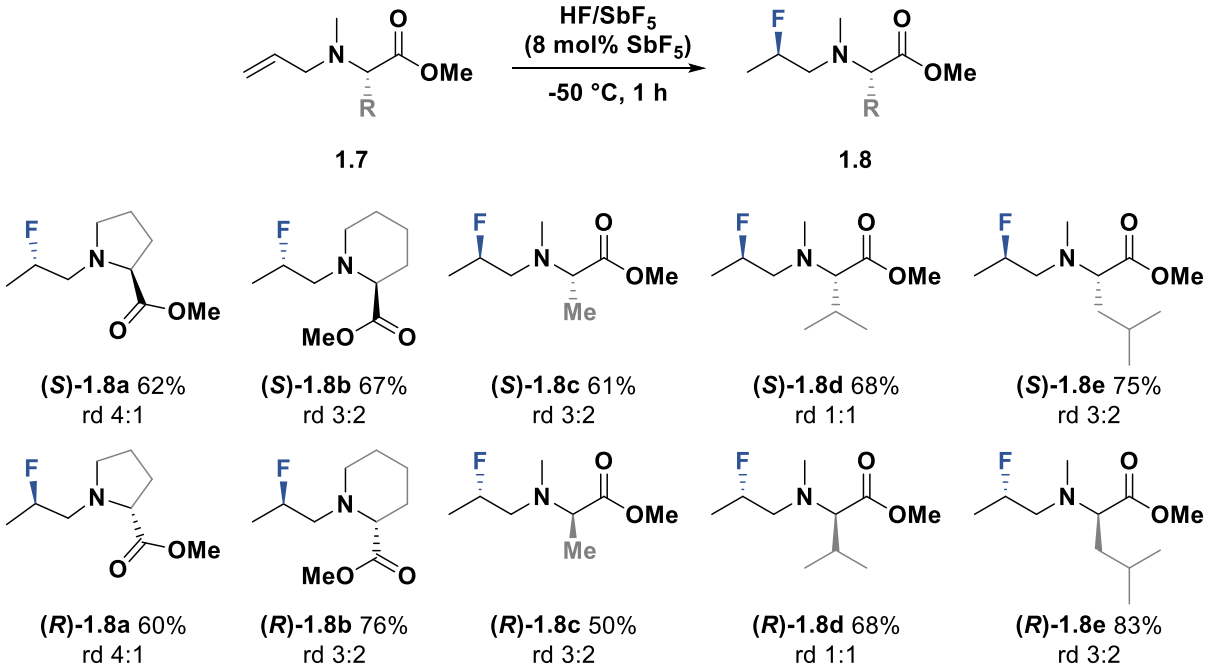


Figure 41 : Hydrofluoration diastéréosélective d'amines insaturées en milieu superacide

Malgré la distance entre le centre asymétrique et le carbocation généré, un transfert de chiralité se produit. On peut donc postuler une proximité spatiale du centre chiral avec le site réactif, conformément à la formation *in situ* d'un dication chiral transitoire de type **C**. Dans le cas où le meilleur excès diastéréomérique est obtenu avec les substrats **1.8a**, on peut postuler la formation de l'intermédiaire cyclique $\mathbf{C_4}$ (à partir de **(*S*)-1.7a**) après polyprotonation de l'amine insaturée et piégeage intramoléculaire par le groupement carbonyle (Schéma 62). La conformation particulière de ce superélectrophile ammonium-carboxonium permettrait une approche stéréocontrolée des ions fluorure pour conduire au diastéréomère majoritaire $\mathbf{(\mathit{S})\text{-}1.8a_{MAJ}}$. Pour confirmer cette hypothèse, une étude mécanistique a été menée.

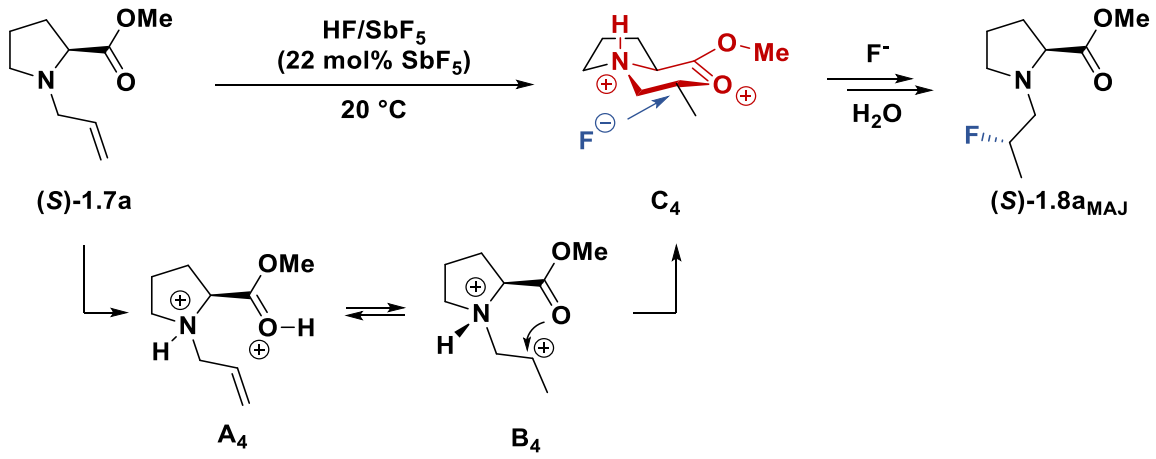


Schéma 62 : Intermédiaires postulés pour la formation du produit fluoré ***(S)-1-8a**MAJ*

3.2. Études mécanistique et conformationnelle

La modélisation des intermédiaires réactionnels a été réalisée dans le but d'évaluer les sites de protonation et les conformations privilégiées des intermédiaires pour une induction stéréosélective. Les calculs de modélisation ont été réalisés au niveau B3LYP/cc-pVDZ.

Dans un premier temps, nous considérons la diprotonation du substrat **(*S*)-1.7a** sur les atomes d'azote et d'oxygène du carbonyle (sites les plus basiques). La protonation de l'amine conduit à un atome d'azote asymétrique et donc à la formation de deux diastéréomères **A₄** avec des configurations absolues sur l'azote (*R*) ou (*S*) (Figure 42). Il apparait que la formation de l'ion ammonium (*S*) est favorisée de 3,1 kcal/mol par rapport à l'ion ammonium de stéréochimie (*R*). En utilisant l'approximation de Maxwell-Boltzmann, cette différence d'énergie correspond à une proportion de 99,8% à 223 K de l'ion ammonium (*S*). Cela peut être lié au fait que la configuration (*S*) amène les groupements allyle et ester à se trouver en position anti-périplanaire, réduisant ainsi les répulsions de Pauli entre les deux groupements. Ainsi, la formation du dication ammonium-carboxonium se ferait de façon diastéréosélective en milieu superacide.

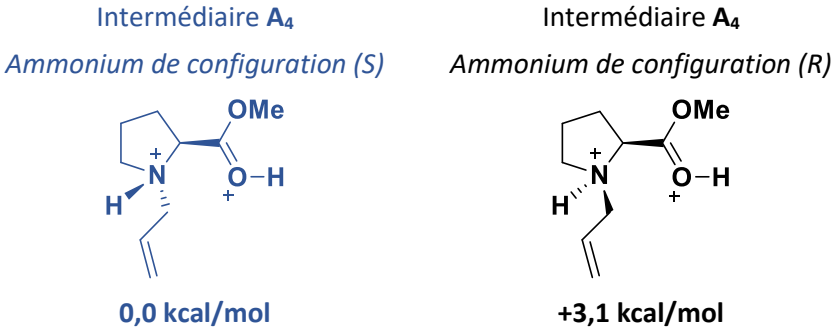


Figure 42 : Géométries initiales des dications

Afin de vérifier cette hypothèse, le comportement du *N*-méthylprolinate de méthyle **1.9** a été étudié dans le milieu HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) par analyse RMN à -20 °C (Figure 43). Sur le spectre RMN ^1H, on observe les signaux caractéristiques de la protonation de l'amine à 5,69 ppm et du carbonyle à 12,66 ppm. Celle-ci est confirmée par le signal sous la forme de doublet ($^3J_{C\text{-}H}$ = 4,8 Hz) correspondant au

groupement méthyle à 1,78 ppm. Sur le spectre RMN ^{13}C, le signal du carbone du carbonyle (δ_{CO+} = 183,7 ppm) est déblindé d'environ 9 ppm par rapport au substrat neutre (δ_{CO} = 174,4 ppm) confirmant sa forme protonée.

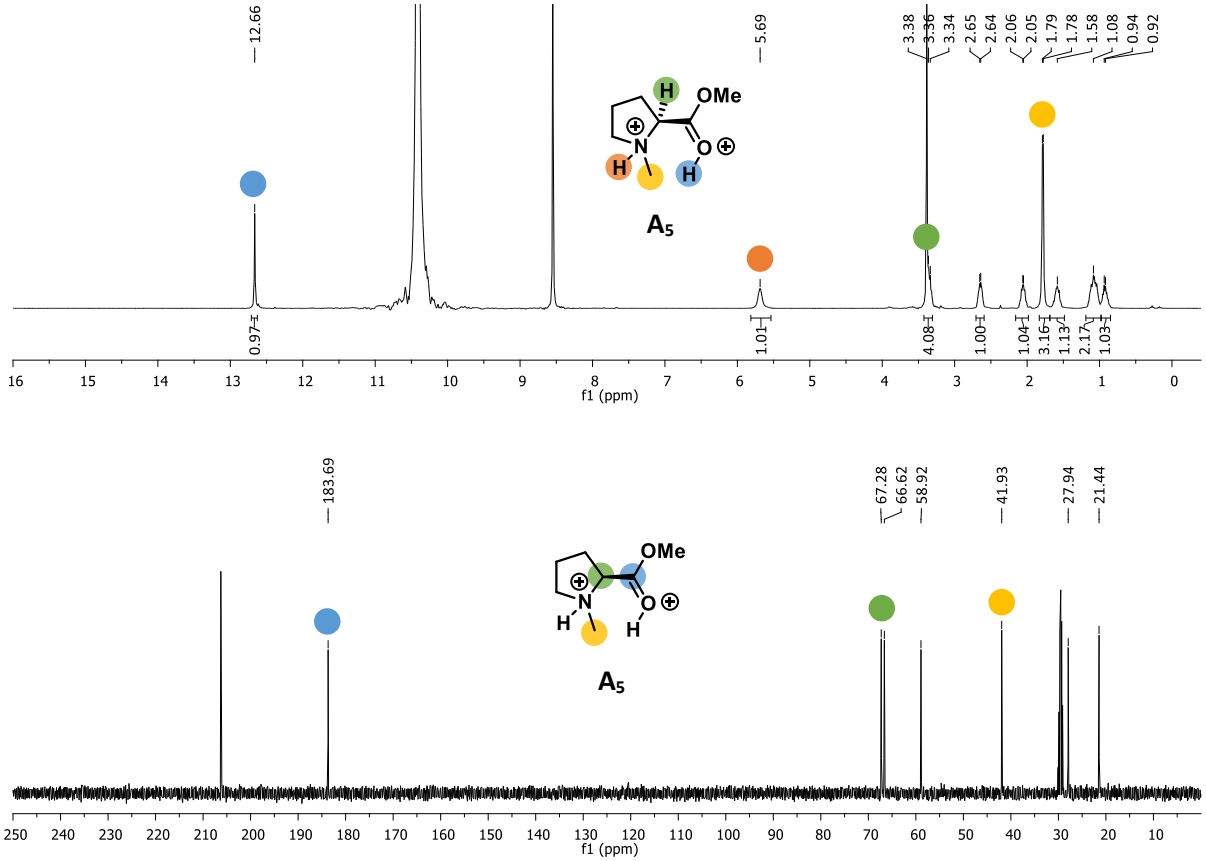


*Figure 43 : Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C (400 MHz) obtenus après réaction de l'ester de N-méthylproline **1.9** en solution dans HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à -20 °C*

Le passage initial par un dication ammonium-carboxonium de type $\mathbf{A_5}$ est donc confirmé. Il est également très intéressant de noter qu'aucun dédoublement des signaux n'est observé par RMN ^{13}C suggérant la formation d'un seul énantiomère $\mathbf{A_5}$ en solution.

Dans une deuxième étape, les géométries optimisées de l'intermédiaire $\mathbf{A_4}$ (ammonium de configuration (*S*)) ont été déformées afin de permettre une interaction de type liaison hydrogène entre l'ion dioxocarbénium et le groupement insaturé. Deux géométries liées avec une liaison hydrogène pourraient être dessinées, en fonction de la face de « coordination » du motif allylique. Ces géométries ont ensuite été utilisées pour faire l'approximation des structures des états de transition (par un scan pas à pas de la distance H-C), qui ont ensuite été optimisées (Schéma 63). Enfin, les produits ont été obtenus à partir de calculs IRC et optimisés.

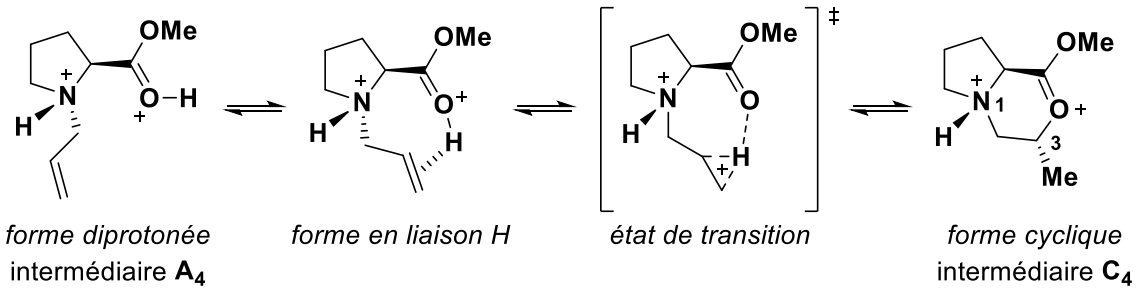


Schéma 63 : Équilibres supposés entre la forme diprotonée et cyclique

Les géométries obtenues montrent bien une interaction non négligeable entre le proton et le système π, car les distances de H-C vont de 2,07 à 2,24 Å pour le carbone terminal et de 1,90 à 2,04 Å pour l'autre carbone. Néanmoins, ces géométries sont moins stables que la forme ouverte correspondante, suggérant ainsi que ces géométries ne sont pas de véritables complexes pré-réactifs (mais un simple guide pour la localisation des états de transition).

L'état de transition (noté TS par la suite) le plus bas en énergie est associé à la géométrie TS_{SR}, qui montre une stabilisation significative par rapport au TS_{SS} de 1,6 kcal/mol. Une sélectivité cinétique non négligeable est donc attendue, en accord avec les résultats expérimentaux. En utilisant l'approximation de Maxwell-Boltzmann, nous attendons des énergies relatives des TS dans les proportions suivantes : (*S*)(*R*) : 90% ; (*S*)(*S*) : 10%

Il est à noter que la coordonnée de réaction autour des structures TS est associée dans tous les cas au transfert de proton uniquement. La cyclisation, qui assure la stéréosélectivité de la réaction, se produit après le TS, comme le montre un épaulement sur les courbes IRC (Figure 44).

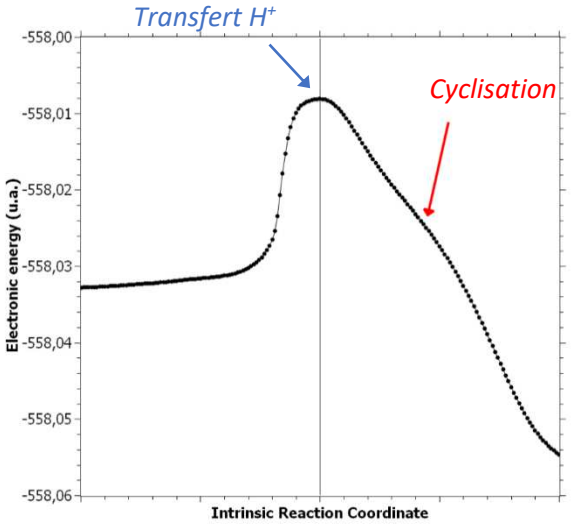


Figure 44 : Courbe IRC de formation du dication cyclique ***C4***

Les produits cycliques ont une énergie nettement inférieure à celle de la forme ouverte de départ (-10,1 kcal/mol à -11,9 kcal/mol). La réaction inverse est donc un phénomène plutôt improbable, les barrières associées étant élevées (environ 27 kcal/mol). Cette étape de prototropie/cyclisation peut

donc être considérée comme totalement irréversible. Les résultats sont résumés dans le profil énergétique ci-contre (Figure 45).

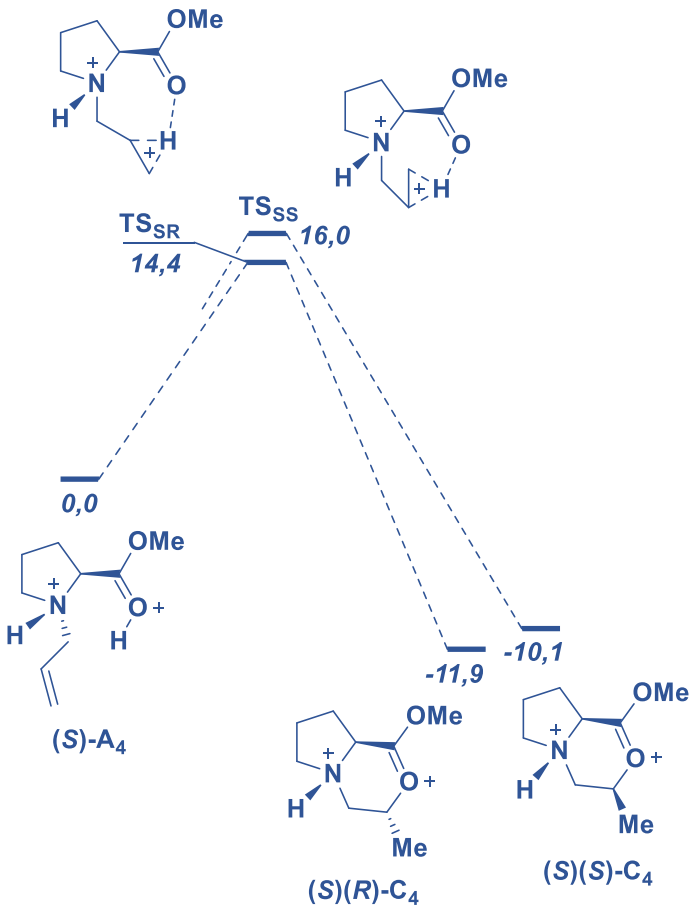


Figure 45 : Profil énergétique de formation du dication ***C₄***

Des détails supplémentaires des calculs sont présentés dans la partie expérimentale. Au vu des calculs réalisés, il semble donc que la formation privilégiée du dication **C₄** soit sous contrôle cinétique, *via* le passage par un état de transition où le proton de protonation de l'ester est transféré sur l'alcène dans un état conformationnel singulier. La forte énergie d'activation permettant le passage d'un dication de type **C₄** à un dication ammonium-carboxonium ouvert réfute toute hypothèse de contrôle thermodynamique pour la formation du dication chiral.

Afin de vérifier cette hypothèse, le comportement du substrat **(*S*)-1.7a** dans les conditions d'hydrofluoration (8 mol% SbF_5, -50 °C) a été observé par RMN *in situ* à basse température. Dans ces conditions, les analyses RMN nous montrent la formation du dication **D₄** hydrofluoré (Figure 46). On peut observer sur le spectre RMN ^{1}H les signaux caractéristiques d'une espèce fluorée avec les signaux à 4,11 ppm et 0,47 ppm correspondant respectivement à l'hydrogène *géminé* au fluor et au groupement méthyle en α du fluor. De plus, la diprotonation est caractérisée par les signaux de protonation des fonctions amine et ester à 6,61 ppm et 13,46 ppm respectivement. Le spectre RMN ^{13}C confirme la présence de cette espèce avec le signal caractéristique à 85,6 ppm avec $^1J_{C\text{-}F}$ = 164,0 Hz correspondant au carbone portant l'atome de fluor.

Après hydrofluoration de la double liaison, quatre diastéréomères pourraient être obtenus et donc différentiables par RMN. Ce qui est clairement observé sur le spectre RMN ^{13}C est le dédoublement de tous les signaux dans un rapport inégal. A nouveau, il semble donc que la protonation de l'azote (certainement en équilibre partiel dans le milieu) soit contrôlée par les groupements chiraux à proximité. Par analyse du spectre RMN ^{19}F, ce rapport est estimé à 83:16.

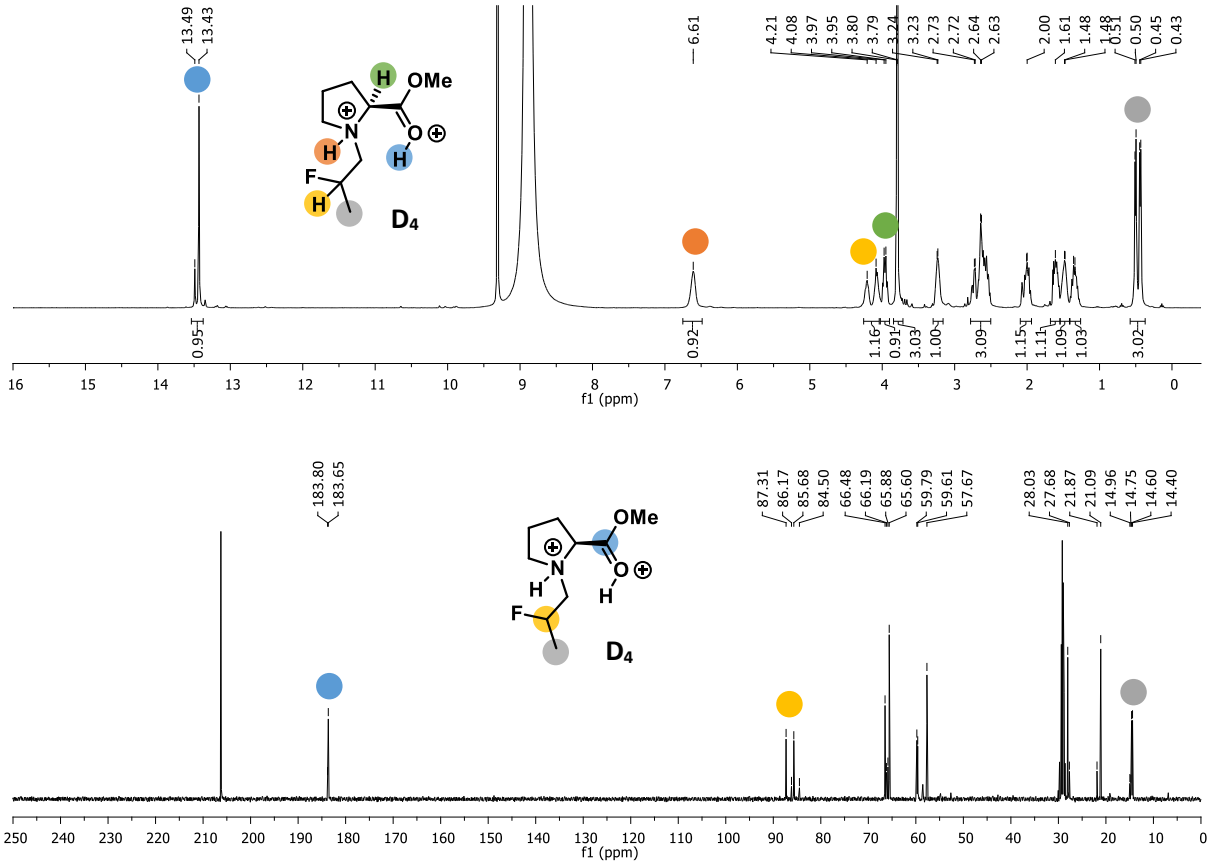


*Figure 46 : Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C (400 MHz) obtenus après réaction de l'ester de N-allylproline **(S)-1.7a** en solution dans HF/SbF_5 (8 mol% SbF_5) à -50 °C*

Le composé **(*S*)-1.7a** a été soumis par la suite aux conditions superacides HF/SbF_5 avec 22 mol% SbF_5 à 20 °C pendant 3 h pour tenter d'observer un intermédiaire cyclique ammonium-carboxonium de type **C**. Les expériences RMN ont ensuite été effectuées à 20 °C et la formation d'une seule espèce $\mathbf{C_4}$ est observée.

Sur le spectre RMN ^{1}H (Figure 47), on observe :

- Un signal de protonation de l'amine à 5,53 ppm avec un singulet large
- Un signal déblindé à 4,47 ppm d'intégration 1H correspondant à l'hydrogène vert
- Aucun signal entre 12 et 13 ppm correspondant à la protonation de l'ester
- Les hydrogènes bleu et rose en position α de l'ion ammonium sont diastéréotopiques avec une différence de 0,7 ppm, confirmant la forme cyclique

Sur le spectre ^{13}C, on observe :

- Un signal à 181,1 ppm correspondant à l'ion dioxocarbénium (en comparaison avec la forme neutre δ_{CO} = 174,7 ppm)
- Un signal très déblindé à 93,1 ppm confirmant la stabilisation du carbocation par le carbonyle
- le blindage du groupement méthyle à 15,2 ppm, en accord avec la proximité d'un ion oxocarbénium[141]

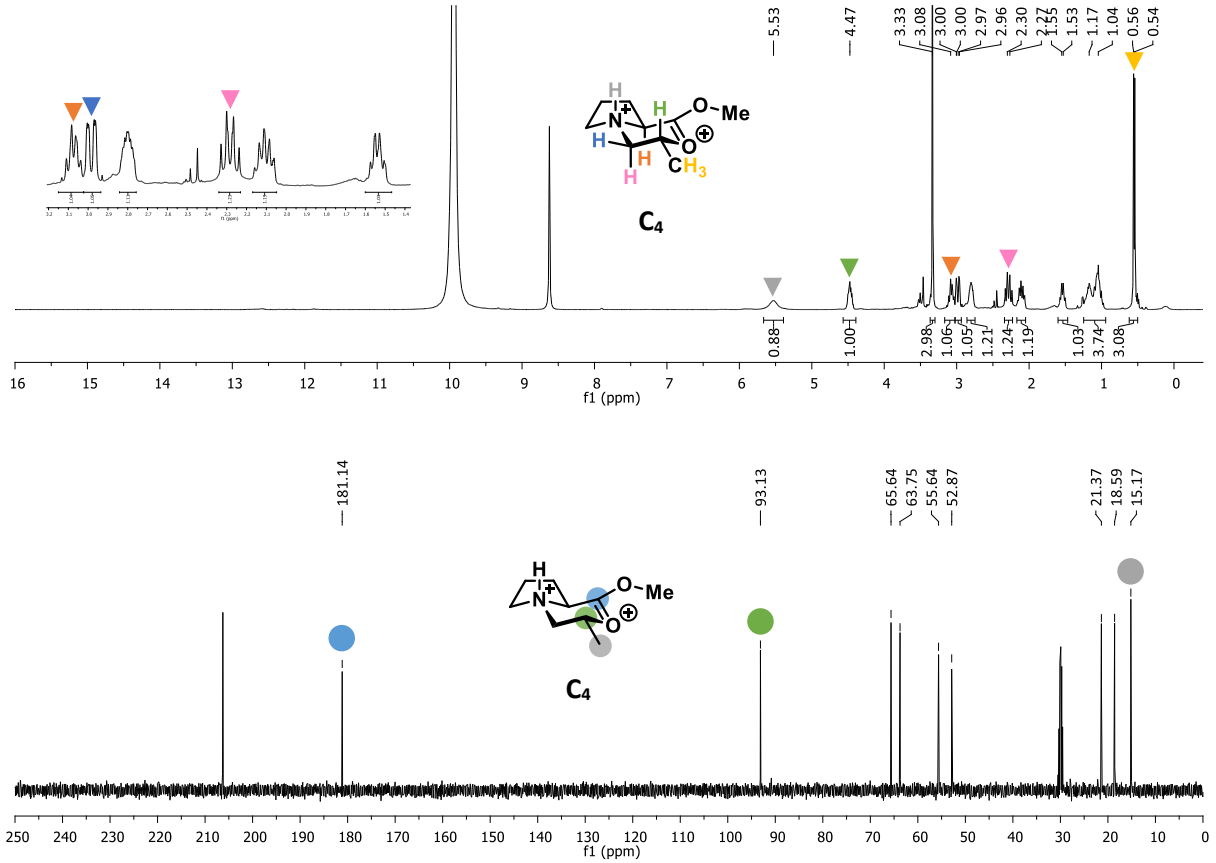


*Figure 47 : Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C (400 MHz) obtenus après réaction de l'ester de N-allylproline **(S)-1.7a** en solution dans HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à 20 °C après 3h de réaction à 20 °C*

De plus, les déplacements chimiques ^{13}C observés expérimentalement corrèlent parfaitement avec les déplacements calculés (B3LYP/cc-pVTZ) à partir de la structure optimisée de **(*S*)(*R*)-C_4** (B3LYP/cc-pVDZ), correspondant à l'espèce **C_4** obervée par RMN (Figure 48).

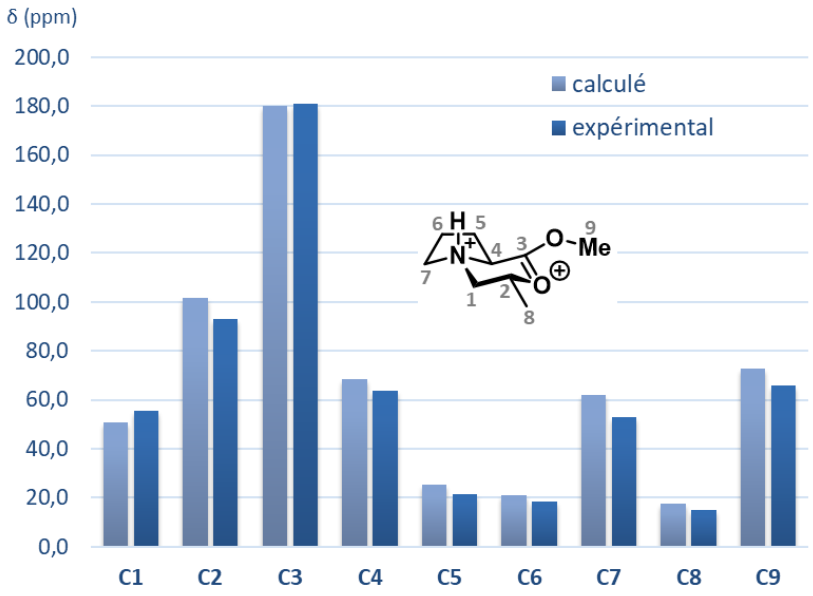


Figure 48 : Déplacements chimiques RMN ^{13}C expérimentales et calculés (B3LYP/cc-pVTZ) de ***(S)(R)-C₄***

Une expérience NOESY a été effectuée pour tenter de confirmer la conformation du système cyclique grâce aux interactions NOE. Sur le spectre 2D (Figure 49), trois couplages scalaires intéressants sont observés :

- Interaction H-H : confirmant les positions axiales de ces hydrogènes et ainsi, la position équatoriale du méthyle
- Interaction H-H : confirmant la forme cyclique

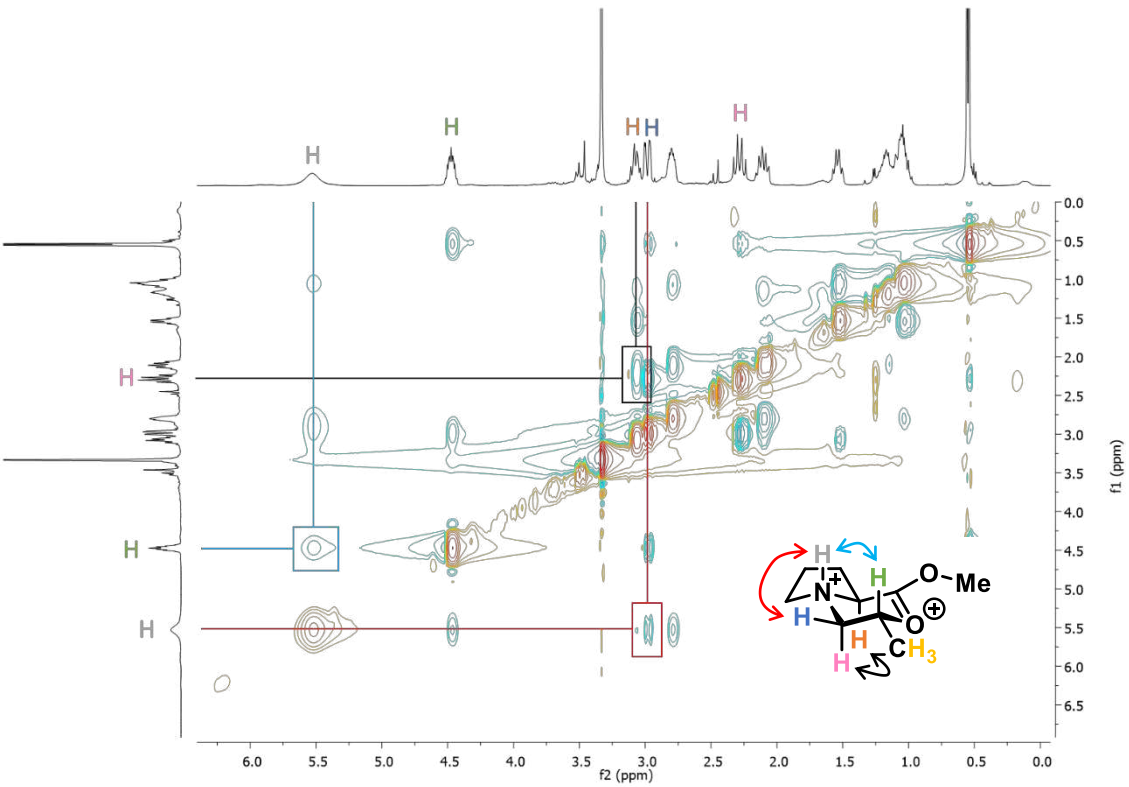


Figure 49 : Expérience NOE de l'intermédiaire ***C₄***

Grâce aux analyses RMN 1D et 2D, la structure du dication **C_4** est confirmée. De plus, la technologie de cristallisation développée par le groupe de Kornath nous a permis de cristalliser ce dication, à partir du composé **(*S*)-1.7a** (Figure 50). L'image DRX nous montre bien la conformation du système cyclique avec les hydrogènes de l'ammonium et du carbone électrophile parallèles en position axiale (pour plus de détails, voir partie expérimentale).

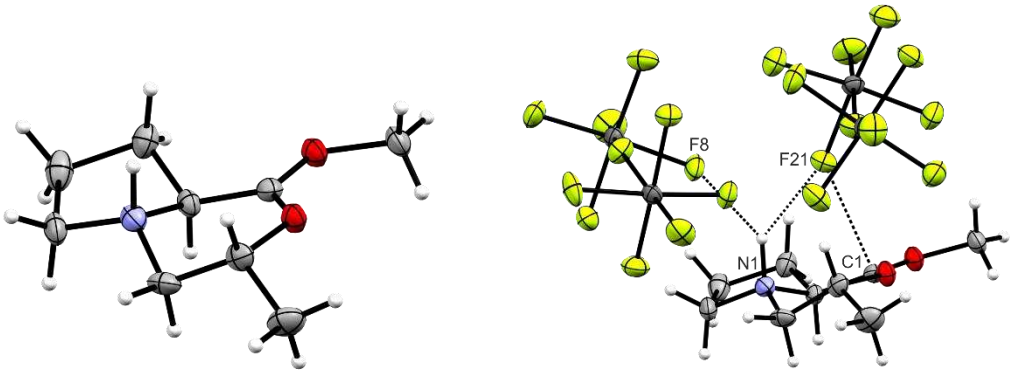


*Figure 50 : Structure cristalline du dication **C_4** avec la projection des contacts interioniques*

Il semble donc que la protonation de l'azote soit stéréocontrôlée en faveur d'un seul énantiomère comme suggéré lors des calculs précédents. A notre connaissance, cette espèce observée et caractérisée est le premier dication ammonium-dioxocarbénium chiral. Ainsi, le dication superélectrophile ammonium-dioxocarbénium chiral adopte une conformation privilégiée en solution permettant son piégeage stéréosélectif par les ions fluorure solvatés du milieu.

3.3. Réaction de Friedel-Crafts intramoléculaires diastéréosélectives

Compte-tenu des résultats décrits précédemment en série non chirale (Tableau 9), pour explorer les possibilités synthétiques de cette stratégie, le piégeage stéréosélectif intramoléculaire du superélectrophile ammonium-carboxonium par un groupement aromatique a été envisagé.

3.3.1. Synthèses de substrats aromatiques chiraux

Les aminoesters chiraux **1.10a**, **1.10b** et **1.10c** ont été synthétisés selon le schéma réactionnel suivant (Schéma 64). À partir de l'ester de méthyle de l'alanine, les *N*-benzylamines **1.10a** et **1.10b** ont été synthétisés en 2 étapes par une réaction d'amination réductrice avec le benzaldéhyde correspondant et du borohydrure de sodium, puis par une réaction d'alkylation avec un rendement de 49% pour le composé **1.10a** et 16% pour le composé **1.10b**. La sulfonamide **1.10c** a été obtenue par sulfonylation de l'amine en présence de chlorure de tosyle puis par une réaction d'alkylation avec du bromure d'allyle avec un rendement de 56% sur 2 étapes.

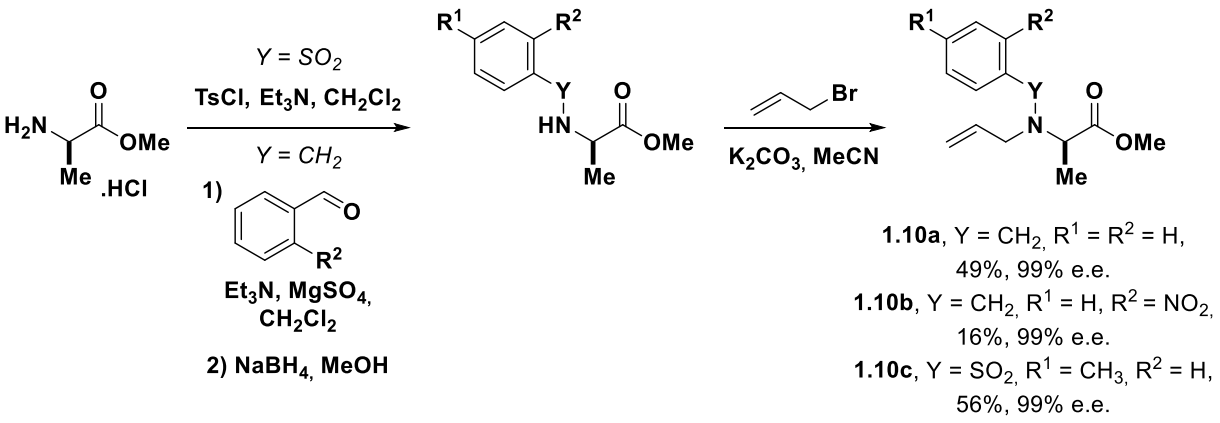


*Schéma 64 : Schéma réactionnel de synthèse des composés **1.10a**, **1.10b** et **1.10c***

3.3.2. Résultats de cyclisation diastéréosélective

Le substrat de type *N*-benzylamine **1.10a** a permis de générer la tétrahydroisoquinoline **1.11a** chirale avec un rendement de 42% après réaction dans le milieu HF/SbF_5 (2 mol% SbF_5) à -20 °C après optimisation des conditions. De manière intéressante, son analogue nitro-substitué **1.11b** pourrait également être synthétisé directement à partir du substrat allylique **1.10b**. Des conditions plus acides (22 mol% SbF_5) sont nécessaires pour synthétiser la tétrahydroisoquinoline **1.11b** avec un rendement de 78%. Les sultames chiraux peuvent également être synthétisés à l'aide de cette stratégie, comme illustré par la formation du produit **1.11c,** avec un rendement de 78% (Schéma 65). Malgré le très faible caractère nucléophile des composés aromatiques (désactivé avec des groupements nitro et/ou sulfonamide), la réaction de cyclisation s'est produite, confirmant le caractère superélectrophile de l'intermédiaire cationique généré. De plus, les composés cycliques ont été obtenus avec un rapport de diastéréomères de 3:2 suggérant la formation d'un dication chiral pour cette réaction, influençant l'addition nucléophile de l'aromatique selon une face préférentielle.

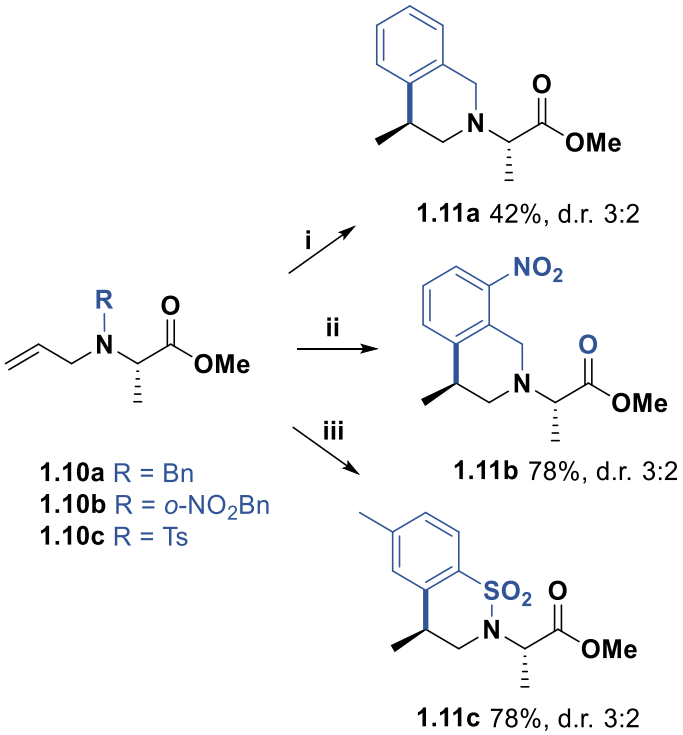


Schéma 65 : Exploitation du superélectrophile ammonium-carboxonium chiral par piégeage intramoléculaire (i) HF/SbF_5 (SbF_5 = 2 mol%), -20 °C, 10 min ; ii) HF/SbF_5 (SbF_5 = 22 mol%), 0 °C, 30 min ; iii) HF/SbF_5 (SbF_5 = 22 mol%), 0 °C, 2 h)

4. Conclusion

L'objectif de ce premier chapitre était consacré à la conception de cations (ou polycations) chiraux très réactifs générés *in situ* en vue d'effectuer des réactions stéréosélectives inédites en milieux superacides. Les recherches bibliographiques nous ont permis d'orienter notre idée vers la formation d'ions carboxonium cycliques, connus pour leur préférence conformationnelle en fonction de leur susbstituants. Ainsi, entre les résultats antérieurs obtenus au laboratoire sur la réaction d'hydrofluoration d'amines insaturées et la volonté de réaliser des réactions stéréocontrôlées dans le milieu HF/SbF_5, nous avons entrepris la conception de dications ammonium-carboxonium chiraux pour effectuer des réactions d'hydrofluorations diastéréosélectives.

Tout d'abord, le comportement d'aminoesters dérivés de la glycine a été étudié dans le milieu superacide HF/SbF_5. Nous avons montré la formation d'espèces diprotonées sur l'atome d'azote et sur le groupement carbonyle de la fonction ester par des expériences RMN *in situ* à basse température et par l'obtention de cristaux formés en du milieu superacide en collaboration avec le groupe d'Andreas Kornath de l'Université de Munich. En utilisant un aminoester insaturé, il est possible de générer un dication ammonium-carboxonium cyclique après polyprotonation de l'amine allylique et piégeage du carbocation par la fonction carbonylée. Son observation par RMN et par cristallisation nous a permis de prouver sa conformation en solution et à l'état solide. Celui-ci adopte une conformation unique dans le milieu permettant d'appuyer notre concept initial.

Pour réaliser une réaction hydrofluoration diastéréosélective, nous avons utilisé des aminoesters chiraux synthétisés à partir d'acides aminés énantiopurs. Après optimisation des conditions de réaction, la réaction de fluoration s'est montrée diastéréosélective avec des rapports diastéréomériques modestes mais très intéressant puisqu'il s'agit du premier exemple de fluoration controlée faisant intervenir des espèces superélectrophiles. Le meilleur résultat de diastéréosélectivité a été obtenu à partir du dérivé de la proline, une étude de réactivité a donc été ménée sur ce composé. A partir d'expériences RMN *in situ*, de cristallisation et de calculs théoriques, nous avons montré la génération *in situ* d'un dication chiral dans le milieu superacide HF/SbF_5. Sa conformation unique permet ainsi une fluoration stéréocontrôlée par les espèces fluorantes présentes dans le milieu.

La réaction a été étendue à des réactions de type Friedel-Crafts par le piégeage du superélectrophile chiral avec des aromatiques intramoléculaires. Des excès diastéréomériques ont pu être observés permettant ainsi la synthèse d'aminoesters chiraux contraints.

L'obtention de ces résultats nous a encouragé à poursuivre l'exploitation de réactions diastéréocontrôlées en milieux superacides. C'est pourquoi, nous avons décidé d'étudier et de développer la réactivité d'α-aminonitriles insaturés chiraux en milieu HF/SbF_5 pour la synthèse de pipéridinones chirales originales.

CHAPITRE 2 :

Activation superélectrophile ammonium-nitrilium et synthèse de pipéridinones chirales

1. État de l'art : les ions nitrilium

1.1. Les ions nitrilium *N*-alkylés et *N*-protonés

1.1.1. Introduction

Les deux plus simples ions nitrilium $[HCNH]^+$ et $[CH_3CNH]^+$ sont des espèces très importantes dans l'astrochimie parce qu'elles existent avec un temps de vie très long dans les nuages moléculaires interstellaires.[142,143] La capture électronique du cyanure d'hydrogène protoné $[HCNH]^+$ conduit à la formation de HCNH qui se dissocient en isonitrile HNC et acide cyanhydrique HCN dans l'espace. Ces trois espèces sont considérées comme les briques élémentaires pour la formation des acides aminés et protéines.[144] Ainsi, de par leur importance en astrophysique et astrochimie, plusieurs études théoriques et expérimentales de ces ions ont été menées dans les années 1960.[145,146,147] Elles décrivent l'observation des ions nitrilium libres $[HCNH]^+$ et $[CH_3CNH]^+$ suffisamment stables pour être analysés par des méthodes spectroscopiques.

En synthèse organique, les ions nitrilium **200** sont depuis longtemps connus comme intermédiaires très réactifs dans des transformations organiques tels que le réarrangement de Beckmann et les réactions de Ritter, Ugi et von Braun, alors que d'autres études rapportent des sels stables d'ions nitrilium. Cette dualité entre réactivité et stabilité est idéale pour exploiter le potentiel synthétique de ce cation.[148]

1.1.2. Ions nitrilium : intermédiaires réactifs en synthèse organique

La réaction la plus connue dans laquelle l'ion nitrilium joue un rôle important est le réarrangement de Beckmann[149] qui convertit les oximes **201** en amides **202** (Schéma 66a). Dans cette réaction, d'abord rapportée en 1886,[150] l'oxime protonée élimine une molécule d'eau pour donner un ion nitrilium qui s'hydrolyse en amide. Dans certains cas, l'intermédiaire nitrilium a été observé par spectroscopie.[151,152] Les amides sont également obtenus par hydrolyse des ions nitrilium dans les réactions de Schmidt[153] et Ritter[154], qui sont formés respectivement à partir de cétones (Schéma 66b), et de nitriles et d'un ion carbénium (généré à partir d'alcool ou d'alcène) (Schéma 66c).

[142] Bogey, M.; Demuynck, C.; Destombes, J. L. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83* (7), 3703–3705.
[143] Amano, T.; Hashimoto, K.; Hirao, T. *J. Mol. Struc* **2006**, *795*, 190–193.
[144] Tachikawa, H.; Iyama, T.; Fukuzumi, T. *A&A* **2003**, *397* (1), 1–6.
[145] Klages, F.; Ruhnau, R.; Hauser, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *626* (1), 60–70.
[146] Peach, M. E.; Waddington, T. C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 600–605.
[147] Deno, N. C.; Gaugler, R. W.; Wisotsky, M. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31* (6), 1967–1968.
[148] Dijk, T. van; Slootweg, C.; Lammertsma, K. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 10134–10144.
[149] Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* **1980**, *36* (10), 1279–1300.
[150] Beckmann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19* (1), 988–993.
[151] Gregory, B. J.; Moodie, R. B.; Schofield, K. *J. Chem. Soc. B* **1970**, 338–346.
[152] Marziano, N. C.; Ronchin, L.; Tortato, C.; Tonon, O.; Bertani, R. *Int. J. Chem. Kinet.* **2004**, *36* (8), 417–426.
[153] Schmidt, K. F. *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1924**, *57* (4), 704–706.
[154] Ritter, J. J.; Minieri, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70* (12), 4045–4048.

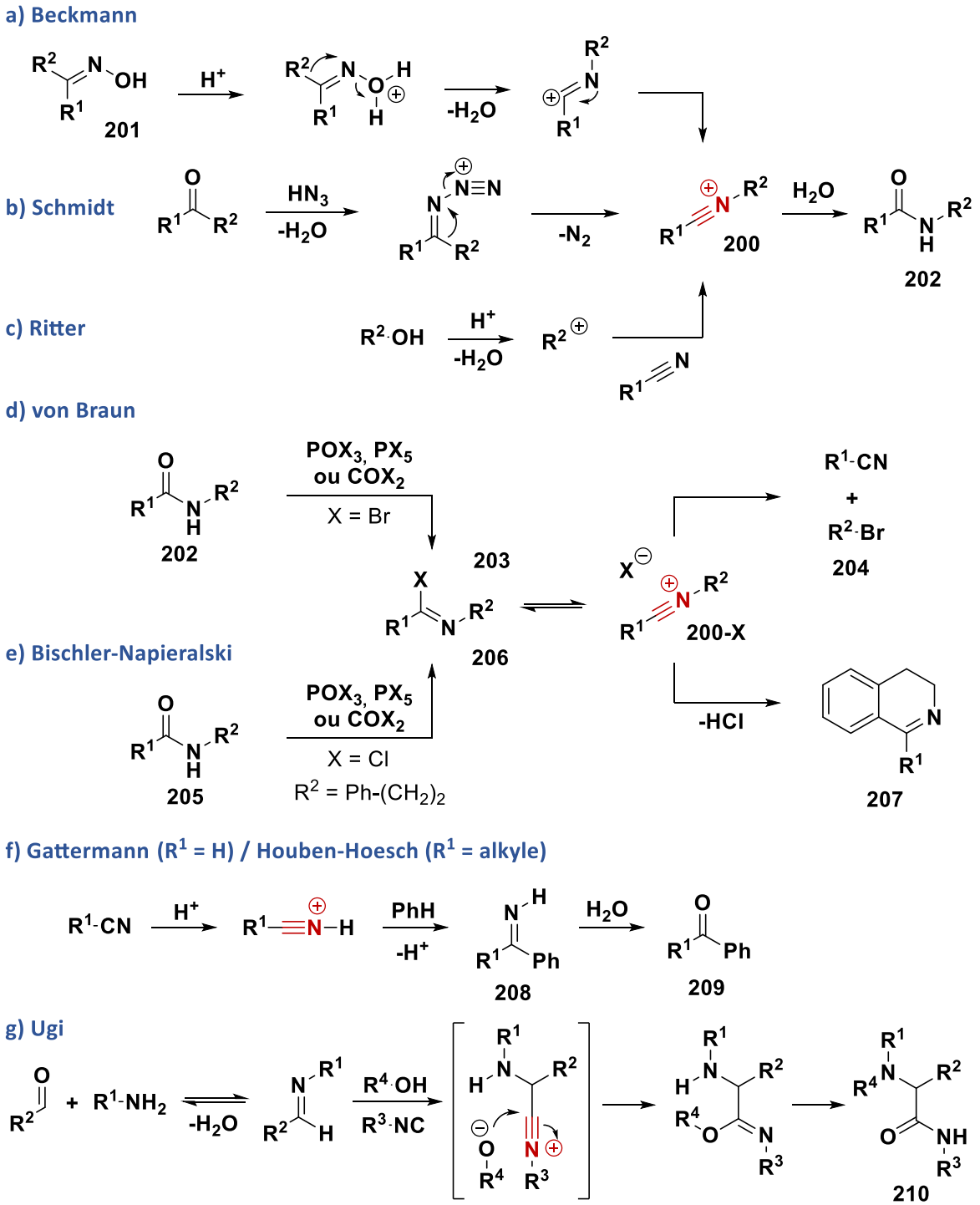


Schéma 66 : Réactions impliquant un intermédiaire nitrilium

Les ions nitrilium sont également des intermédiaires dans la réaction de von Braun[155] impliquant la dégradation d'un amide par traitement avec une source d'ion bromure pour donner un bromure d'alkyle (Schéma 66d). La réaction est amorcée par la conversion d'un *N*-alkylamide secondaire **202** en

[155] von Braun, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37* (3), 2812–2819.

bromure d'imidoyle **203**, qui est en équilibre avec le bromure de nitrilium **200-Br**. Ce dernier se dissocie en nitrile et en ion carbénium qui réagit avec l'ion bromure libéré pour donner le bromure d'alkyle **204**.

Une autre transformation impliquant un ion nitrilium est la réaction de Bischler-Napieralski[156] qui convertit les β-phénéthylamides **205** en 3,4-dihydroisoquinoléines **207** (Schéma 66e). Dans cette réaction, l'amide est traité avec un dérivé chloré pour donner un mélange équilibré de chlorure d'imidoyle **206** et de chlorure de nitrilium **200-Cl**. Ce dernier est piégé *via* une cyclisation par l'aromatique. Si le groupement phényle n'est pas suffisamment nucléophile, l'ion nitrilium peut conduire à un nitrile pour donner soit du (2-chloroéthyl)benzène par la dégradation de l'amide de von Braun, soit du styrène par la réaction de type rétro-Ritter.

Les ions nitrilium sont également impliqués dans les réactions de Gattermann [157] et Houben-Hoesch[158,159] (Schéma 66f) dans lesquelles les composés aromatiques sont formylés ou acylés dans des conditions acides avec respectivement du cyanure d'hydrogène ou un nitrile. La réaction multicomposants de Ugi[160] utilisée pour la synthèse des α-amino-acylamides **210** suggère le passage par un intermédiaire nitrilium issu de l'addition d'un isonitrile sur une imine (Schéma 66g). L'intermédiaire est piégé par un alcoolate présent dans le milieu pour donner l'amide **210**.

1.1.3. Les ions nitrilium stables

Les sels stables d'ions nitrilium sont aussi connus pour être exploités pour conduire aux nitriles correspondants, ou piégés de façon intramoléculaire par cyclisation. Ils sont le plus souvent générés à partir d'halogénures d'imidoyle ou directement de nitriles. Dans les années 1950, Klages [161] et Meerwein [162] ont isolé des sels de nitrilium stables en éliminant un ion chlorure des chlorures d'imidoyle **211** avec des acides de Lewis comme $SbCl_5$, $SnCl_5$, $TiCl_5$, $AlCl_3$, $BiCl_3$ et BCl_3 (Schéma 67a) et récemment, cette méthode a été utilisé avec l'agent TMSOTf pour former le triflate de nitrilium pour accéder à des phosphaamidines. [163] Les chlorures d'imidoyle subissent une dissociation dans les solvants aqueux en ions nitrilium, qui s'hydrolysent instantanément en amides. Meerwein a été le premier à montrer que les nitriles peuvent être N-alkylés avec des sels de tétrafluoroborates de triéthyloxonium de type triéthyloxonium-BF_4 **212**, connus comme le réactif de Meerwein, ou ses dérivés $SbCl_6^-$ et $AlCl_4^-$ (Schéma 67b).[164] Il montre également que les ions nitrilium impliqués dans le réarrangement de Beckmann (sel de nitrilium-BF_4 **200**) peuvent être obtenus en chauffant l'adduit **214**

[156] Bischler, Aug.; Napieralski, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26* (2), 1903–1908.
[157] Gattermann, L.; Berchelmann, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31* (2), 1765–1769.
[158] Hoesch, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48* (1), 1122–1133.
[159] Houben, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1926**, *59* (11), 2878–2891.
[160] Ugi, I. *Angew. Chem.* **1962**, *74* (1), 9–22.
[161] Klages, F.; Grill, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *594* (1), 21–32.
[162] Meerwein, H.; Laasch, P.; Mersch, R.; Spille, J. *Chem. Ber.* **1956**, *89* (2), 209–224.
[163] van Dijk, T.; Burck, S.; Rong, M. K.; Rosenthal, A. J.; Nieger, M.; Slootweg, J. C.; Lammertsma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (34), 9068–9071.
[164] Meerwein, H.; Laasch, P.; Mersch, R.; Spille, J. *Chem. Ber.* **1956**, *89* (2), 209–224.

issu de l'addition de trifluorure de bore sur l'oxime de benzophénone **213** puis en traitant le produit **215** avec un excès de trifluorure de bore[165] (Schéma 67c).

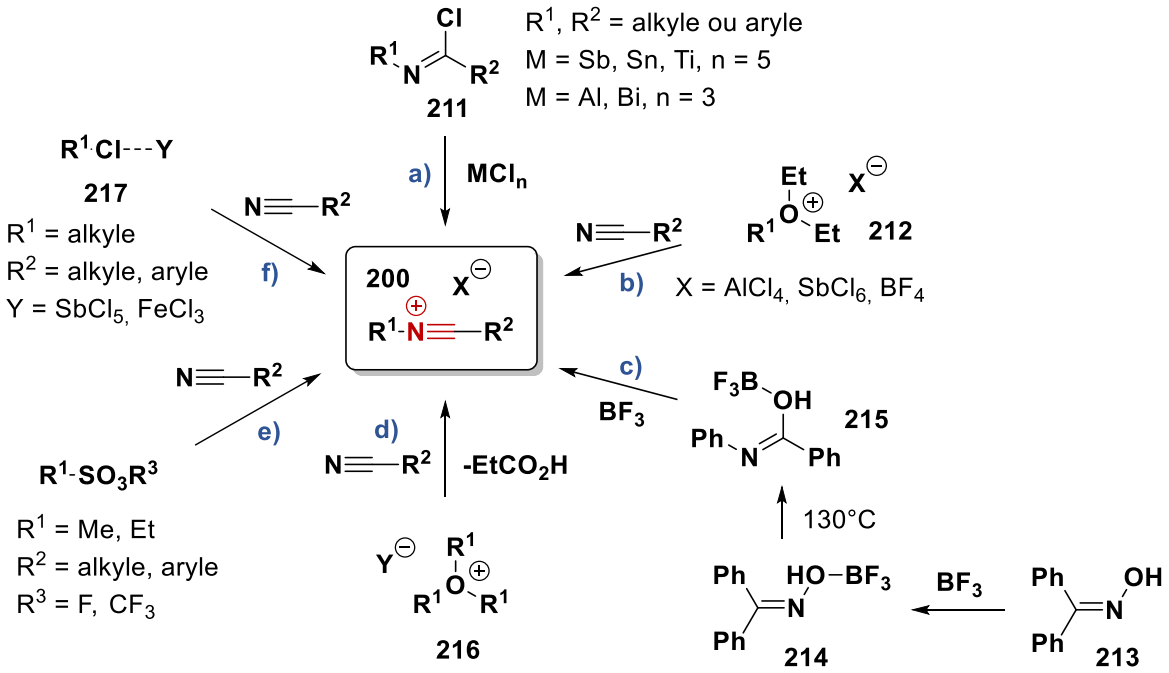


Schéma 67 : Synthèses de sels d'ions nitrilium stables

Par la suite, des sels d'ions nitrilium stables ont été synthétisés par alkylation de l'acétonitrile et de benzonitrile avec des réactifs tels que $HC(OEt)_2^+SbCl_6^-$ **216** (Schéma 67d),[166] le sel de *O*-méthyl-dibenzofuranium-BF_4,[167] le triflate de méthyle[168] et les fluorosulfonates $MeSO_3F$ et $EtSO_3F$[169,170] (Schéma 67e). Des sels de *N*-alkylnitrilium sont également formés à partir des halogénures d'alkyles réactifs **217** activés avec du trichlorure de fer ou du pentachlorure d'antimoine[171] (Schéma 67f).

1.1.4. Les ions nitrilium obtenus par protonation

En 1959, Janz et Danyluk ont étudié la protonation de l'acétonitrile en contact avec de l'acide chlorhydrique anhydre par mesures électrochimiques.[172,173,174] Au même moment, il a été montré par le groupe de Klages que les sels de l'ion $[HCNH]^+$ ne peuvent pas être obtenus dans ces conditions mais ils ont isolé le sel de l'acétonitrile $[CH_3CNH][SbCl_6]$ dans le milieu $HCl/SbCl_5$.[175] La présence de l'ion

[165] Meerwein, H.; Bodenbenner, K.; Borner, P.; Kunert, Fr.; Müller, K. W.; Sasse, H. J.; Schrodt, H.; Spille, J. *Angew. Chem.* **1955**, *67* (14–15), 374–380.
[166] Kabuß, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5* (7), 675–676.
[167] Copson, A. J.; Heaney, H.; Logun, A. A.; Sharma, R. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 315–316.
[168] Booth, B. L.; Jibodu, K. O.; Proença, M. F. J. R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1067–1073.
[169] Ahmed, M. G.; Alder, R. W.; James, G. H.; Sinnott, M. L.; Whiting, M. C. *Chem. Commun. (London)* **1968**, 1533–1534.
[170] Keese, R.; Berdat, F.; Macchi, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (5), 1965–1970.
[171] Henninger, J.; Polborn, K.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (11), 3569–3570.
[172] Janz, G. J.; Danyluk, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (15), 3846–3850.
[173] Janz, G. J.; Danyluk, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (15), 3850–3854.
[174] Janz, G. J.; Danyluk, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (15), 3854–3858.
[175] Klages, F.; Ruhnau, R.; Hauser, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *626* (1), 60–70.

$[RCNH]^+$ dans une solution de HCl-nitrile a été mise en évidence sur la base de mesures conductimétriques.[176]

En 1963, Arnett déclare que la basicité des nitriles était la moins connue parmi les groupes fonctionnels communs en chimie organique. Ainsi, en 1966, Deno a étudié la protonation de l'acétonitrile, du propionitrile et du benzonitrile dans l'acide sulfurique et l'oléum par spectroscopie RMN.[147] Dans les conditions utilisées (T = 35 °C), l'échange rapide entre la forme protonée et non-protonée ne permet pas d'obtenir des spectres analysables. De plus, la présence d'eau dans l'acide sulfurique hydrolyse l'ion nitrilium en amide, et la protonation de l'amide conduit à l'ion acylium RCO^+ correspondant.

En 1968, Olah[177] a étudié la protonation de nitriles (HCN, RCN, di-nitriles et nitriles bifonctionnalisés) en conditions superacides FSO_3H et $FSO_3H/SbF_5/SO_2$ à l'aide d'expériences RMN (^1H, ^{13}C et ^{15}N) à -60 °C. Dans l'acide fluorosulfonique anhydre à -78 °C, les spectres RMN ne permettent pas d'observer les espèces protonées, indiquant un échange rapide dans ce système. Dans le milieu $FSO_3H/SbF_5/SO_2$, les nitriles protonés et les ions *N*-alkylnitrilium sont observés et semblent avoir des configurations linéaires impliquant la liaison -C≡N^+-H (Tableau 12). Un seul isomère est observé dans tous les cas étudiés.

Tableau 12 : Données RMN pour des nitriles (en solution dans SO_2) et nitriles protonés (dans $FSO_3H/SbF_5/SO_2$)[177]

Composé	*δ nitrile*			*δ nitrile protoné*		
	CH_3	CH_2	CH	CH_3	CH_2	H
HCN			-3,78 (s)			-7,50 (d) J_{H-H} = 8,5 Hz
$HC^{13}N$			-3,78 (d)			-7,50 (q) J_{C13-H} = 320 Hz
HCN^{15}						-11,33 (q) J_{N15-H} = 134 Hz
CH_3CN	-1,77 (s)			-3,25 (d)		
$CH_3C^{13}N$	-1,77 (d)			-3,20 (q)		
CH_3CN^{15}	-1,80 (d)			-3,20 (q)		-10,58 (q) J_{N15-H} = 136 Hz J_{H-H} = 2,0 Hz
CH_2CHCN		-5,88 (q) -5,99 (q)	-5,38 (q)		-7,36 (d) -7,49 (d)	-6,46 (o)
$NCCH_2CN$		-3,56 (s)			-5,47 (sl)	
$CH_3O(CH_2)_2CN$	-3,10 (s)	-2,42 (t) -3,42 (t)		-4,64 (d)	-4,10 (t) -5,17 (t)	OH^+ -10,66 (sl)

[176] Peach, M. E.; Waddington, T. C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 600–605.
[177] Olah, G. A.; Kiovsky, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (17), 4666–4672.

Par la suite, le groupe de Dunkelberg a étudié le comportement de l'acétonitrile dans l'acide fluorhydrique anhydre et l'acide hypofluoreux.[178] Ils ont décrit la structure cristallographique de l'adduit CH_3CN-HF mais avec une molécule de HF non-dissociée, à la place de l'espèce ionique postulée $[CH_3CNH]^+F^-$ (Figure 51).

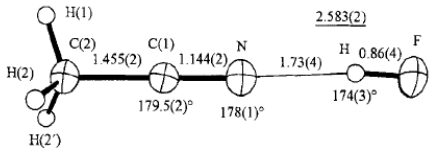


Figure 51 : Structure cristallographique de CH_3CN-HF

Enfin en 2015, le groupe de Christe décrit la synthèse de sels d'alkylammonium α-fluorés par l'addition de HF sur la triple liaison CN de différents nitriles.[179] Les réactions de HCN, CF_3CN, HCF_2CN, $(CN)_2$, BrCN et ClCN en présence d'acide fluorhydrique anhydre ont conduit à la formation exclusive des ions α-fluoroalkylammonium correspondants $[HCF_2NH_3]^+$, $[CF_3CF_2NH_3]^+$, $[HCF_2CF_2NH_3]^+$, $[H_3NCF_2CF_2NH_3]^{2+}$, et $[CF_3NH_3]^+$ respectivement. Cependant, les nitriles CH_3CN, C_2H_5CN et CF_3CH_2CN en présence d'acide fluorhydrique anhydre forment un mélange des ions nitrilium, iminium et ammonium correspondants déterminés par spectroscopie RMN ^{14}N couplé au proton (Figure 52). Les nitriles sont initialement protonés dans l'acide fluorhydrique anhydre et forment le cation nitrilium. Ensuite, l'addition de HF se déroule plus lentement et entraîne la formation d'équilibres entre les cations nitrilium, iminium et ammonium.

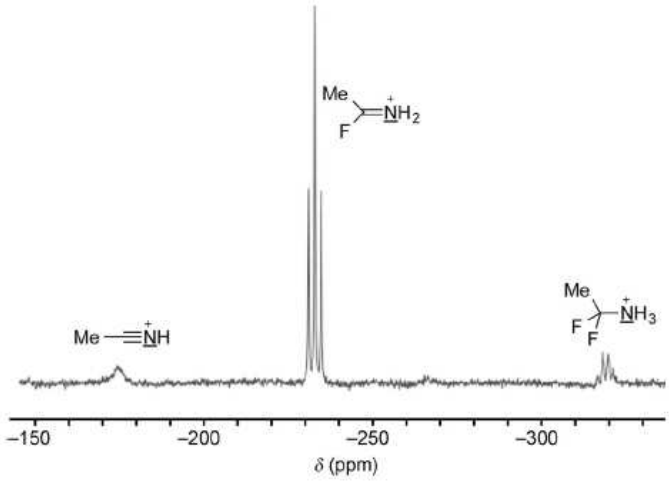


Figure 52 : Spectre RMN ^{14}N de 0,2 mol% CH_3CN dans HF après 7 jours à température ambiante

De plus, des sels d'ions α-fluoroalkylammonium ont été isolés par addition d'un acide de Lewis tel que AsF_5 ou SbF_5 sur l'acide cyanhydrique et caractérisés par des expériences RMN. Les composés $[HCF_2NH_3][AsF_6]$ et $[CF_3NH_3][Sb_2F_{11}]$ ont pu être cristallisés pour déterminer leur structure par diffraction des rayons X. Dans le cas du sel d'antimoine, la structure contient des cations isolés

[178] Dunkelberg, O.; Haas, A.; Klapdor, M. F.; Mootz, D.; Poll, W.; Appelman, E. H. *Chem. Ber.* **1994**, *127* (10), 1871–1875.
[179] Baxter, A. F.; Christe, K. O.; Haiges, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (48), 14535–14538.

$[CF_3NH_3]^+$ et des anions $[Sb_2F_{11}]^-$ qui sont associés par une liaison hydrogène entre les atomes d'hydrogène du cation et les atomes de fluor de l'anion avec une distance de 2,754 Å (Figure 53).

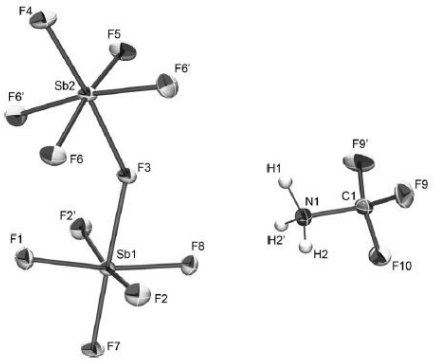


Figure 53 : Structure cristallographique du composé $[CF_3NH_3][Sb_2F_{11}]$

Dû à l'addition des ions fluorure, les solutions d'acide cyanhydrique dans l'acide fluorhydrique sont instables à température ambiante et conduisent au complexe $[HCF_2NH_3][HF_2]$. Mais à basse température et grâce à l'addition d'un acide de Lewis comme le trifluorure de bore (BF_3) ou le pentafluorure d'arsenic (AsF_5), les cations $[HCNH]^+$ peuvent être observés par spectroscopie RMN.[180,181]

Ainsi, en 2016, Kornath a montré la protonation de HCN dans les milieux HF/AsF_5 et HF/SbF_5.[182] Le cation $[HCNH]^+$ a été préparé sous forme de sel de $[AsF_6]^-$ et $[SbF_6]^-$. Les sels de $[HCNH]^+MF_6^-$ obtenus ont été caractérisés par spectroscopie vibrationnelle et dans le cas de $[DCND]^+[AsF_6]^-$ par une analyse de structure par DRX. La structure cristalline présente de fortes liaisons hydrogène (N-H···F et C-H···F) entre le cation et les atomes de fluor des anions (Figure 54). Les fréquences théoriques calculées du cation libre $[HCNH]^+$ en phase gaz ne corrèlent pas avec les résultats expérimentaux. L'approche simplifiée de l'addition de deux molécules de HF au cation $[HCNH]^+$ permet d'obtenir des résultats cohérents avec les données spectroscopiques obtenues.

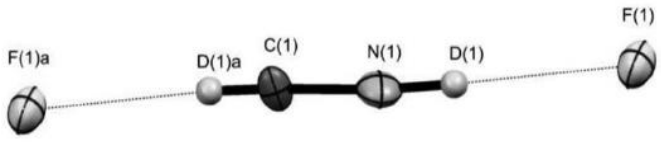


Figure 54 : Fragment de la structure cristalline de $[DCND]^+[AsF_6]^-$

Par la suite, la protonation de plusieurs nitriles en conditions superacides HF/MF_5 (M = As, Sb) a été étudiée par Kornath et Christe.[183] Plusieurs ions nitrilium *N*-protonés $[RCNH]^+$ (R = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, $(CH_3)_2HNCH_2^+$, C_6H_5, *o*-$CH_3C_6H_4$, $HNCC_6H_4^+$) ont été préparés avec des rendements quantitatifs par

[180] Dove, M. F. A.; Hallett, J. G. *J. Chem. Soc. A* **1969**, 2781–2787.
[181] Gillespie, R. J.; Hulme, R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 1261–1267.
[182] Goetz, N. R.; Axhausen, J. A. H.; Soltner, T.; Rotter, C.; Kornath, A. J. *ChemistrySelect* **2016**, *1* (17), 5517–5520.
[183] Haiges, R.; Baxter, A. F.; Goetz, N. R.; Axhausen, J. A.; Soltner, T.; Kornath, A.; Christe, K. O. *Dalton Trans.* **2016**, *45* (20), 8494–8499.

protonation des alkyles et aryles nitriles dans HF/AsF_5 et HF/SbF_5. Ils ont été isolés sous forme de solides cristallins incolores stables à température ambiante. Les composés ont été caractérisés par spectroscopie RMN, IR et Raman et leurs structures cristallines par diffraction des rayons X.

Dans un premier temps, l'étude a porté sur la protonation de l'acétonitrile dans les deux milieux superacides utilisés. Les deux structures comportent un cation $[CH_3CNH]^+$ et un anion $[AsF_6]^-$ ou $[Sb_2F_{11}]^-$ respectivement, associés par une liaison hydrogène entre l'hydrogène de l'azote protoné du cation nitrilium et un atome de fluor de l'anion correspondant (Figure 55). Les distances N-F les plus courtes se trouvent à 2,656 Å pour le sel de $[AsF_6]^-$ et à 2,701 Å pour le sel de $[Sb_2F_{11}]^-$, révélant le caractère peu coordinant du contre ion à base d'antimoine.

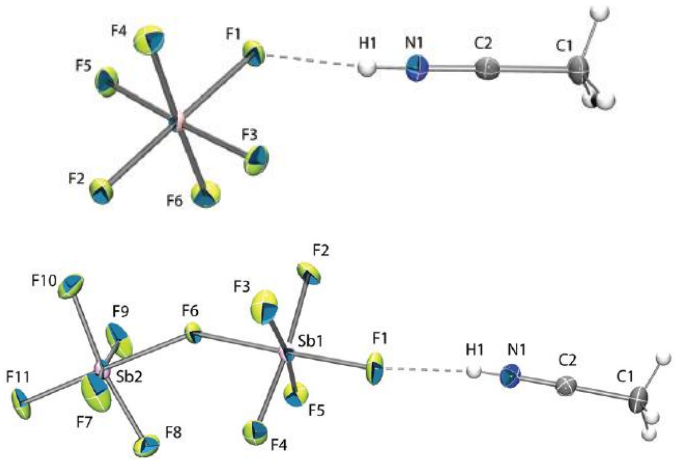


Figure 55 : Structure cristallographique de $[CH_3CNH][AsF_6]$ et $[CH_3CNH][Sb_2F_{11}]$

Pour la préparation des sels de $[AsF_6]^-$, de l'acide fluorhydrique anhydre et 1,1 équivalents de pentafluorure d'arsenic ont été condensés sous vide sur le nitrile refroidi à -196 °C. Après retour à température ambiante, les sels de [RCNH][AsF_6] ont été obtenus sous forme de solides incolores après élimination des composés volatiles par vide dynamique. Pour la synthèse des sels de $[SbF_6]^-$ et $[Sb_2F_{11}]^-$, le milieu superacide a été préparé par l'addition d'une quantité stœchiométrique de SbF_5 dans le HF anhydre en excès. Cette solution a ensuite été refroidie à environ -50 °C et transférée dans un second réacteur contenant le substrat refroidi à -196 °C. Après retour à température ambiante, les sels de [RCNH][SbF_6] ou [RCNH][Sb_2F_{11}] ont été obtenus sous la forme de solides incolores lorsque le HF a été éliminé sous vide dynamique. Des monocristaux pour la détermination de la structure par DRX ont été développés par évaporation lente du solvant dans un vide dynamique entre -20 et -30 ° C. Les sels de nitrilium ont ainsi été obtenus sous la forme de solides incolores, mais sensibles à l'humidité et à l'air.

1.2. Activation de nitriles sous forme d'ions nitrilium et applications

Plusieurs familles de composés hétérocycliques peuvent être synthétisées par une addition nucléophile sur un ion nitrilium suivi d'une étape de cyclisation. Cela peut être effectué à partir d'ions nitrilium stables ou générés *in situ* et piégés par un nucléophile (nitrile, aniline, aromatique, alcanes insaturés) de façon intramoléculaire.[148]

1.2.1. Activation monocationique sous forme d'ions *N*-alkylnitrilium

1.2.1.1. À partir d'ions nitrilium stables

Par exemple, les nitriles réagissent avec les ions nitrilium stables tels que le sel de titane **218** (Schéma 68a) ou le chlorure de *N*-phényl-imidoyle **221**, en utilisant $AlCl_3$ pour activer la liaison carbone-chlore (Schéma 68b). L'intermédiaire **219** très réactif cyclise immédiatement pour conduire à la quinazoline **220** par l'approche nucléophile de l'aromatique.[184] Une méthodologie similaire est rapportée pour la synthèse de 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolines **223** par aminolyse d'ions nitrilium, addition nucléophile de l'anthranilate de méthyle **222** sur un sel de l'ion nitrilium *N*-alkyl-$FeCl_4$ **200** (Schéma 68c).[185]

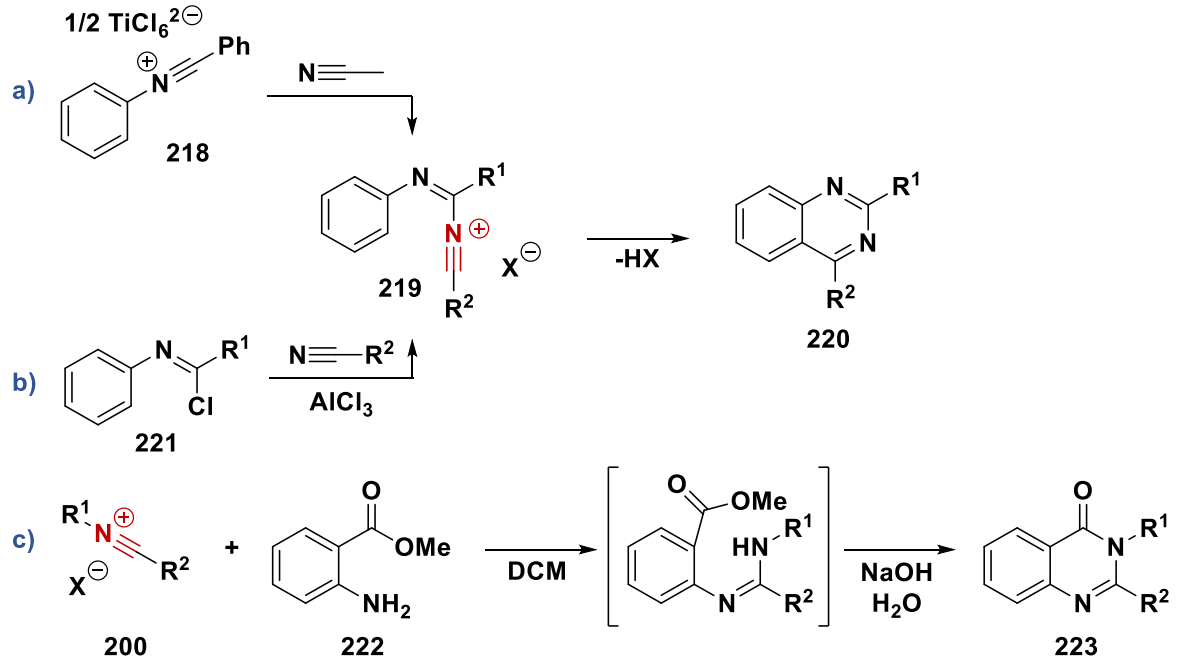


Schéma 68 : Synthèse de chinazolines et 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolines à partir d'ions nitrilium stables

Le composé **224** a été décrit pour réagir avec des alcènes substitués pour conduire au sel de 3,4-dihydroquinolinium **226** (Schéma 69).[186] Il est postulé que la réaction se déroule *via* une addition nucléophile de l'alcène sur l'ion nitrilium électrophile pour donner l'intermédiaire **225**, suivi par une substitution aromatique électrophile de façon intramoléculaire.

[184] Parra, V. G.; Madronero, R.; Vega, S. *Synthesis* **1977**, *1977* (5), 345–346.
[185] Fuks, R. *Tetrahedron* **1973**, *29* (14), 2153–2156.
[186] Moustafa, A. H.; Hitzler, M. G.; Lutz, M.; Jochims, J. C. *Tetrahedron* **1997**, *53* (2), 625–640.

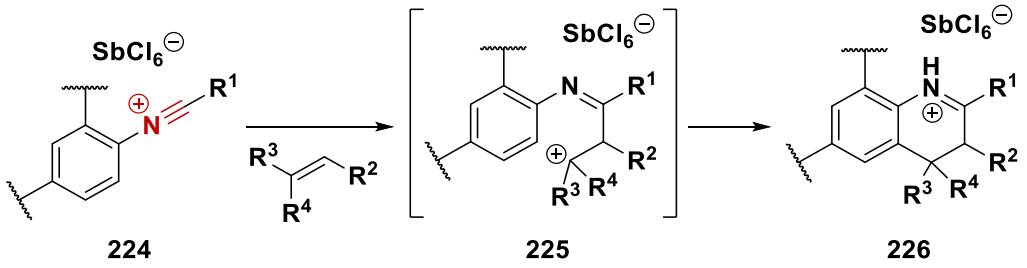


Schéma 69 : Synthèse de 3,4-dihydroquinolinium à partir d'ions N-arylnitrilium et d'alcènes

1.2.1.2. À partir d'ions nitrilium générés in situ

Les composés hétérocycliques peuvent également être accessibles par génération *in situ* de l'ion nitrilium très réactif. Par exemple, les sels de diazonium aromatique sont connus pour réagir avec les nitriles pour former les ions nitrilium correspondants. Le sel de biaryldiazonium-BF_4 **227** réagit avec des nitriles avec expulsion de diazote pour conduire à l'ion nitrilium aromatique intermédiaire **228**, suivi d'une réaction de type Houben-Hoesch pour conduire aux phénanthridines **229** (Schéma 70).[187]

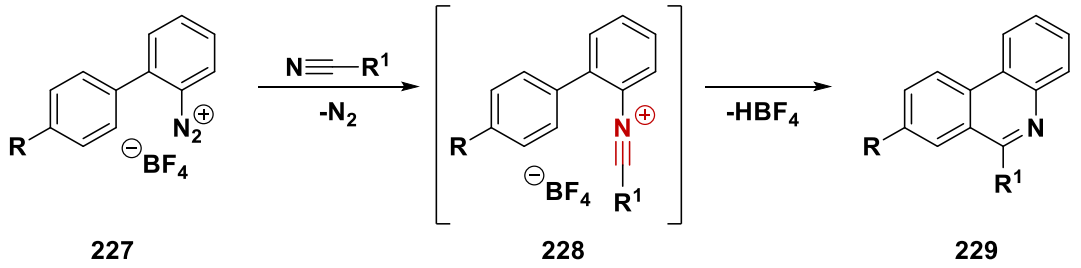


Schéma 70 : Synthèse de phénanthridines à partir de sels de diaryldiazonium et nitriles

La formation d'ions nitrilium à partir d'amides est possible en utilisant du trichlorure de phosphoryle ($POCl_3$). L'ion nitrilium **231** est généré *in situ* à partir de l'amide **230** et conduit à une réaction en cascade. L'ion nitrilium est piégé par l'alcyne nucléophile de façon intramoléculaire pour conduire en 2 étapes à la 6H-[1]-benzopyrano[4,3-*b*]quinolone **233** (Schéma 71).[188]

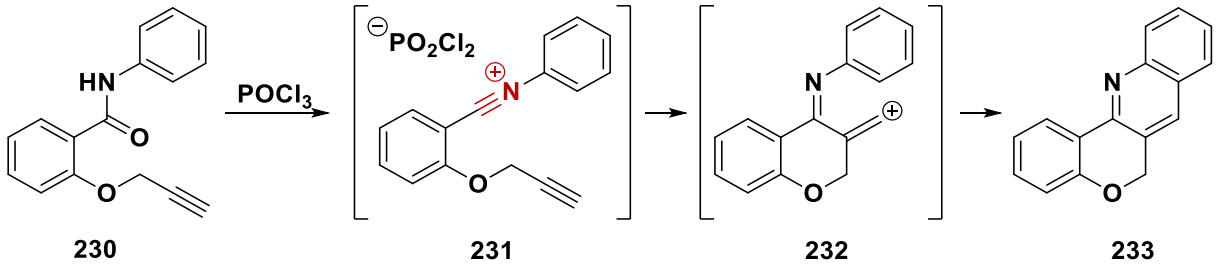


Schéma 71 : Génération directe d'ion nitrilium à partir d'amides et réaction cascade

La réaction de type Ugi étant très largement développée, il existe des réactions du même type impliquant la formation d'un ion nitrilium suivi d'une étape de cyclisation pour la synthèse

[187] Petterson, R. C.; Bennett, J. T.; Lankin, D. C.; Lin, G. W.; Mykytka, J. P.; Troendle, T. G. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (13), 1841–1845.
[188] Rougeot, P. E.; Moskowitz, H.; Miocque, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (23), 2379–2382.

d'hétérocycles. Il s'agit de réactions multi-composantes utilisant une amine, portant généralement une fonction nucléophile, une cétone fonctionnalisée et un isocyanure. L'intermédiaire formé est un ion α-amino-nitrilium qui peut être piégé par le « bras nucléophile ». Différents composés hétérocycliques ont été synthétisés par cette méthode. Des dérivés asymétriques de tétrazole ont été utilisés pour la synthèse d'hétérocycles **234** (Schéma 72a).[189] Le nucléophile intramoléculaire peut également être un autre groupement azoté tel qu'une aniline pour former des 3,4-dihydroquinoxalin-2-amines **235** (Schéma 72b).[190] Des nucléophiles oxygénés peuvent également être utilisés. La réaction entre du 2-aminophénol, une cétone cyclique (*N*-méthyl-4-pipéridone) et un isonitrile a permis d'obtenir le composé bicyclique **236** (Schéma 72c).[191] Une réaction secondaire a été observée avec l'addition d'une deuxième molécule de 2-aminophénol conduisant aux benzoxazoles **237** avec l'élimination de R^3-NH_2.

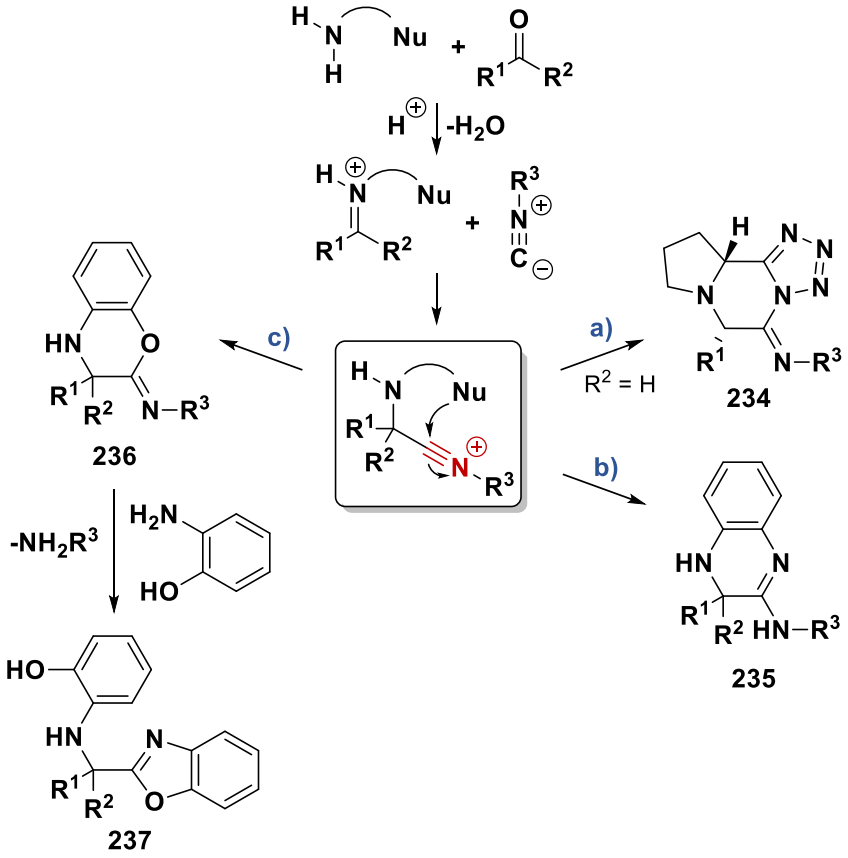


Schéma 72 : Formations d'ions α-amino-nitrilium et piégeages intramoléculaires

De manière similaire, la synthèse d'aminooxazoles a été mise au point à partir d'imines et d'isonitriles. Dans le milieu, la *N*-acétylimine **238** est activée par protonation suivie de l'addition d'un isonitrile pour générer l'ion amido-nitrilium **240**. Celui-ci est piégé de façon intramoléculaire par le carbonyle de la fonction amide pour conduire à l'aminooxazole **241** (Schéma 73).[192]

[189] Franckevičius, V.; Longbottom, D. A.; Turner, R. M.; Ley, S. V. *Synthesis* **2006**, No. 19, 3215–3223.
[190] Shaabani, A.; Maleki, A.; Mofakham, H.; Khavasi, H. R. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10* (2), 323–326.
[191] Váradi, A.; Palmer, T. C.; Notis, P. R.; Redel-Traub, G. N.; Afonin, D.; Subrath, J. J.; Pasternak, G. W.; Hu, C.; Sharma, I.; Majumdar, S. *Org. Lett.* **2014**, *16* (6), 1668–1671.
[192] Deyrup, J. A.; Killion, K. K. *J. Heterocyclic Chem.* **1972**, *9* (5), 1045–1048.

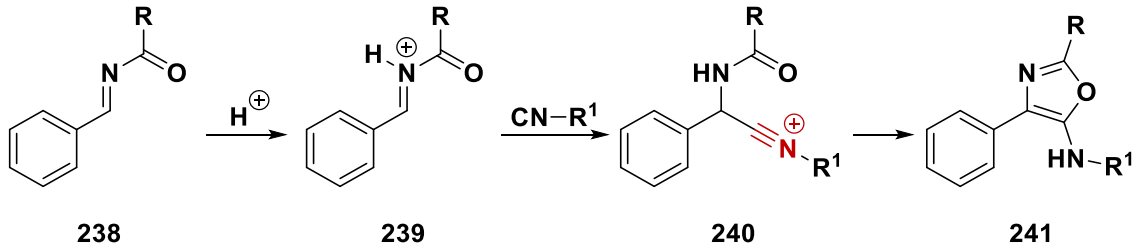


Schéma 73 : Synthèse d'aminooxazoles par génération d'ions amido-nitrilium

1.2.1.3. Les ions C-acylnitrilium

Les avantages synthétiques caractéristiques aux cyclisations initiées par les ions *C*-acylnitriliums incluent (1) un niveau élevé de convergence en ce qui concerne l'introduction de groupement acyle, (2) une souplesse pour construire des hétérocycles de taille de cycle variée, (3) la présence d'une imine endocyclique pouvant être fonctionnalisée, et (4) les conditions réactionnelles douces ($AgBF_4$ ou AgOTf, $ClCH_2CH_2Cl/CH_2Cl_2$, -78 °C à 0 °C) qui sont utilisées pour effectuer la cyclisation (Schéma 74).[193]

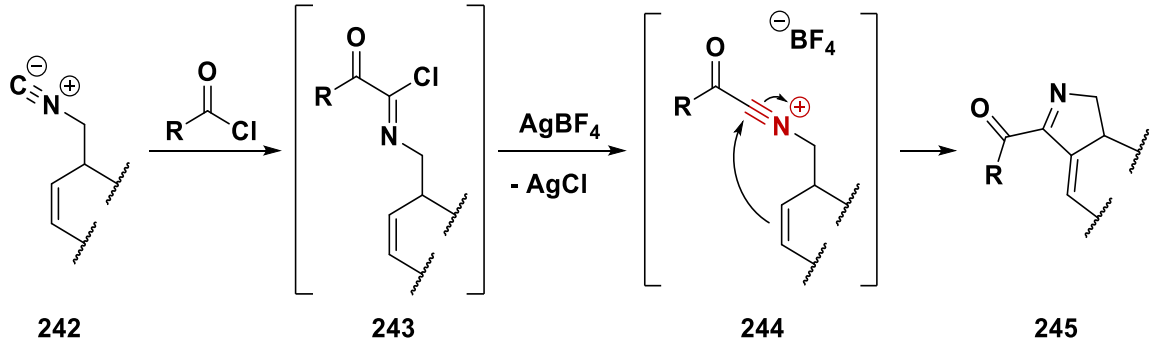


Schéma 74 : Formation et réactivité d'un ion C-acylnitrilium

L'isonitrile **242** peut être formé en 2 étapes par *N*-formylation et déshydratation avec $POCl_3$ à partir de l'amine correspondante. Ensuite l'isonitrile est converti en chlorure d'α-cétoimidoyle **243** et en utilisant $AgBF_4$ comme abstracteur de chlorure, l'ion *C*-acylnitrilium **244** est formé. Celui-ci est très rapidement piégé par un alcène (ou aromatique) intramoléculaire pour conduire à la 2-acétylpyrroline **245**. L'utilisation de cette méthode a permis le développement de synthèses totales d'alcaloïdes variés.[194,195,196]

1.2.2. Activation polycationique de nitriles

Dans la réaction de Houben-Hoesch, le mécanisme proposé suggère la protonation du nitrile pour former un ion nitrilium. Malgré cette activation, l'addition nucléophile de benzène ou d'aromatiques désactivés, c'est-à-dire de faibles nucléophiles, n'a pas lieu.

[193] Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1999**, *55* (33), 9947–9978.
[194] Lee, C. H.; Westling, M.; Livinghouse, T.; Williams, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089–4095.
[195] Luedtke, G.; Livinghouse, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2369–2371.
[196] Hughes, D. J.; Livinghouse, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2373–2374.

1.2.2.1. Formation de dications 1,2 iminium-carbenium

En 1995, Shudo et Ohwada ont montré que le milieu superacide permet d'augmenter la réactivité de nitriles envers des nucléophiles faibles.[197] La réaction d'un nitrile avec un superacide de Brønsted de type CF_3SO_3H (H_0 = -14) a permis de mettre en évidence la formation d'une espèce superélectrophile dicationique **248** (Schéma 75). Le 4-phénylbutyronitrile **246** est stable dans un milieu acide plus faible (mélange TFA/CF_3SO_3H dans des proportions correspondant à un acide ayant un H_0 > -10). Dans les milieux superacides à 25 °C, la réaction de cyclisation est possible et la vitesse de cyclisation est proportionnelle à l'acidité du milieu. Dans ces milieux, l'espèce formée **248** est suffisamment électrophile pour être attaquée par un aromatique de façon intramoléculaire et former une structure de type dihydronaphtalénone **250** après hydrolyse.

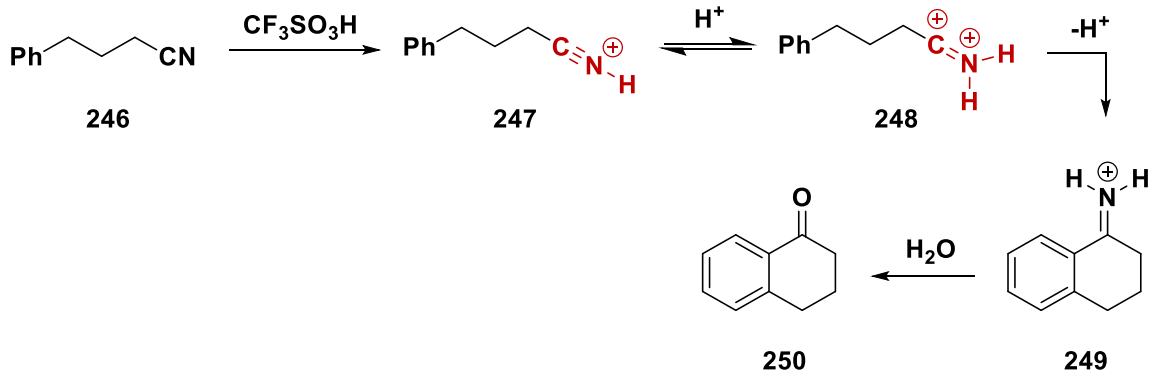


Schéma 75 : Activation d'un nitrile dans l'acide trifluorométhanesulfonique

La formation possible de l'espèce dicationique 1,2 en milieu superacide a été prouvée par l'évaluation de la protonation de cyanure d'hydrogène dans l'acide trifluorométhanesulfonique. Le p*K*a du cyanure d'hydrogène est estimé entre -10 et -11 (-10,5 pour le benzonitrile et -10,12 pour l'acétonitrile). Ainsi, le cyanure d'hydrogène dans un mélange d'acide trifluorométhanesulfonique et d'acide trifluoroacétique (CF_3SO_3H /TFA, H_0 = - 12) est protoné. Malgré cette protonation, la vitesse de réaction d'acylation du benzène est très lente. La vitesse augmente lorsque l'acidité est plus élevée, ce qui peut s'expliquer par une protonation supplémentaire de l'espèce monoprotonée, nécessaire pour l'avancement de la réaction (Schéma 76). Ainsi, il est conclu que l'espèce qui réagit avec le benzène n'est pas l'ion nitrilium $HCNH^+$ mais l'espèce diprotonée $HCNH_2^{2+}$, un dication iminium-carbénium vicinal, ce qui est conforme aux observations de Olah.[198] En ce qui concerne le second site de protonation, la structure planaire *N,N*-diprotonée est préférable à la structure *C,N*-diprotonée.

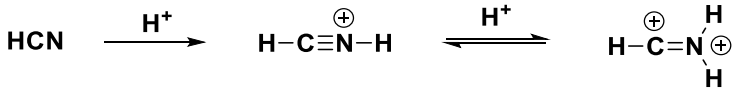


Schéma 76 : Diprotonation de l'acide cyanhydrique dans le mélange superacide

[197] Sato, Y.; Yato, M.; Ohwada, T.; Saito, S.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (11), 3037–3043.
[198] Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M. *Chem. Rev.* **1987**, *87* (4), 671–686.

Par la suite en 2011, Klumpp a montré que des nitriles aliphatiques substitués par des atomes de fluor pouvaient être activés en milieu superacide, réagissant avec des aromatiques dans des réactions de Houben-Hoesch catalysées avec de l'acide trifluorométhanesulfonique.[199] La réaction permet d'accéder à des cétones aromatiques mono-, di- ou trifluorométhylées (Schéma 77). D'autres systèmes acides (H_2SO_4, CF_3CO_2H et $Zr(SO_4)_2$) ont également été utilisés pour activer le fluoroacétonitrile, mais seul le milieu superacide CF_3SO_3H a permis d'obtenir l'α-fluoroacétophénone. De plus, la substitution par les atomes de fluor augmente l'électrophilie des ions nitrilium formés, comme le montre les rendements obtenus en produits désirés.

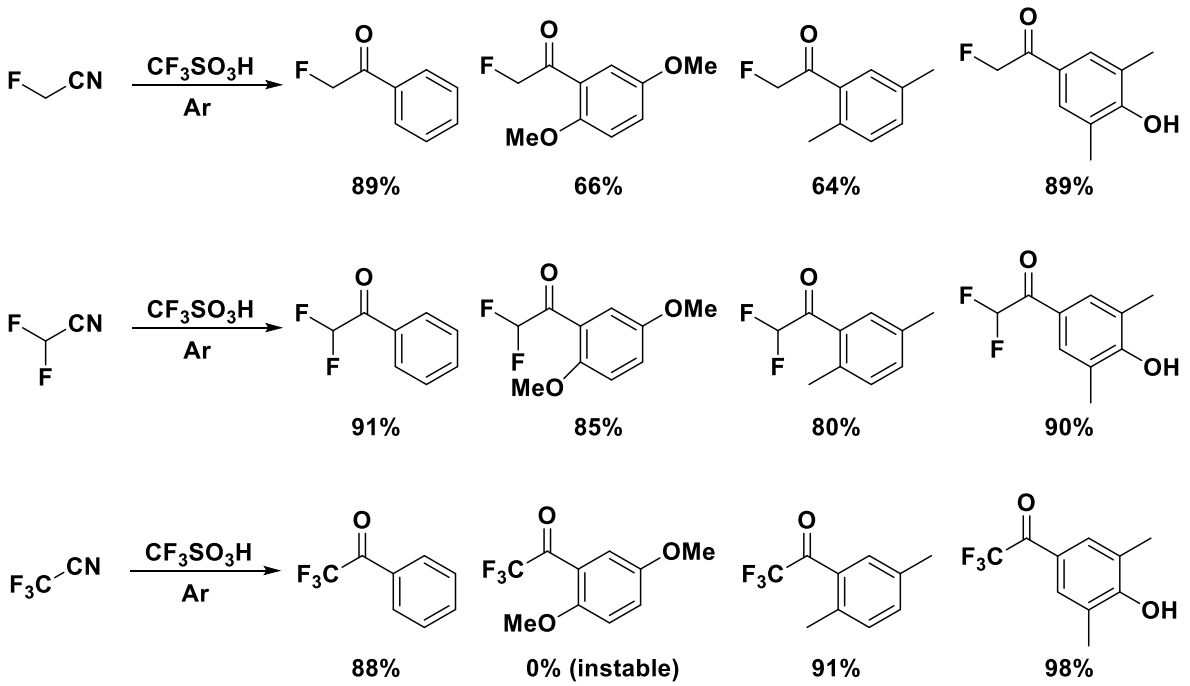


Schéma 77 : Activation électrophile de fluoroacétonitriles

1.2.2.2. Activation dicationique 1,5 d'ions nitrilium

Il est connu que l'espacement des charges dans une espèce superélectrophile conduit généralement à une diminution de l'activation électrophile.[200] Cependant, Ohwada a montré que le piégeage intramoléculaire d'α-cyanoester **251** est possible avec un acide de Brønsted malgré l'espacement des charges potentielles entre la fonction ester protonée et l'ion nitrilium.[201] En présence d'acide trifluorométhanesulfonique, l'activation de l'ion nitrilium **252** par l'ion carboxonium distant de trois carbones permet l'addition nucléophile de l'aromatique non activé pour conduire aux β-aminoesters **253** correspondants (Schéma 78).

[199] Raja, E. K.; Klumpp, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (40), 5170–5172.
[200] Klumpp, D. A.; Garza, M.; Sanchez, G. V.; Lau, S.; de Leon, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (26), 8997–9000.
[201] Nakamura, S.; Sugimoto, H.; Ohwada, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (11), 4219–4224.

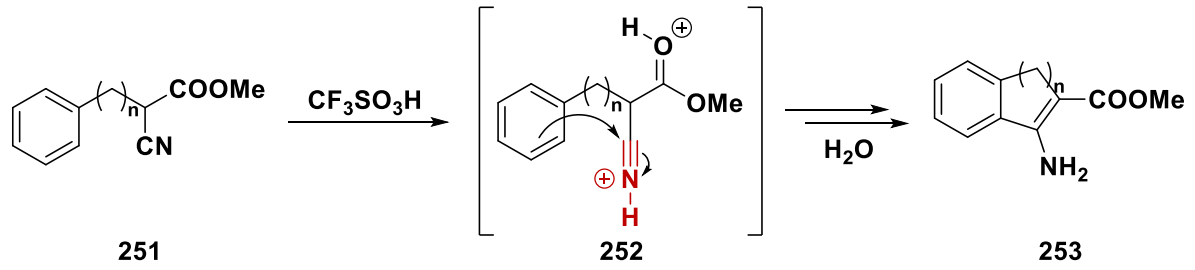


Schéma 78 : Activation superélectrophile d'un nitrile par la protonation d'un ester en position β

Selon la même méthode, Kobayashi et Harayama ont développé par la suite la synthèse de 3-formyl-4-hydroxyquinolin-2-ones **257** par une réaction tandem formylation/cyclisation avec de l'anhydride triflique en présence de DMF à partir de cyanoacétanilide **254**.[202] Dans cette réaction, il est supposé que le groupement nitrile est activé sous la forme d'un ion nitrilium alkylé **255** et par la présence de l'ion iminium (Schéma 79). Ainsi, l'électrophilie du carbone de la fonction nitrile est suffisante pour subir l'approche nucléophile de l'aromatique non activé pour donner l'intermédiaire **256** qui après hydrolyse conduit au composé carbonylé **257**.

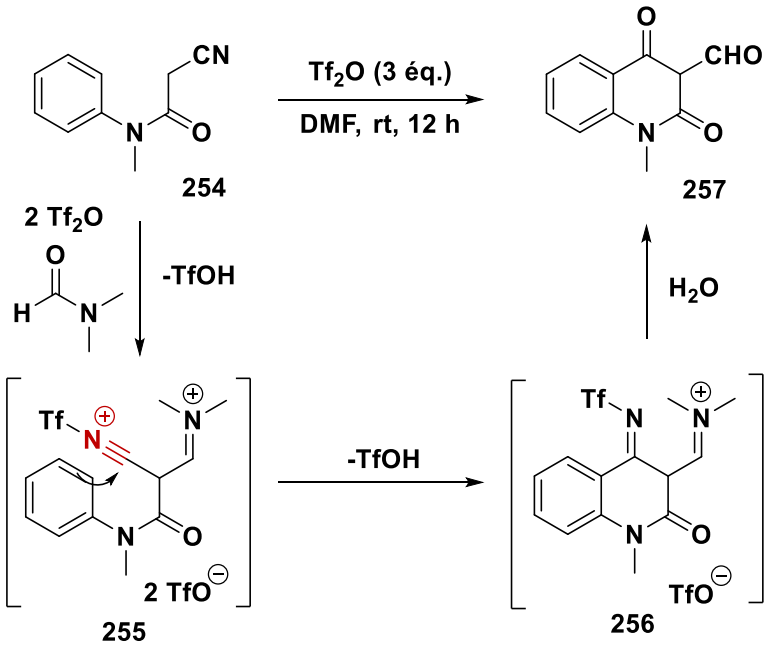


Schéma 79 : Mécanisme plausible de cyclisation d'α-aminonitrile

Parallèlement, l'équipe de Sorensen a développé une synthèse de dérivé de dihydroisoquinolinone[203] selon une réaction de type Ugi, interrompue par une réaction de Houben-Hoesch. Cette méthode repose sur le piégeage intramoléculaire de l'intermédiaire nitrilium formé dans la réaction de Ugi par un aromatique activé (Schéma 80). L'addition d'un isonitrile sur une imine **258** permet de former l'ion aminonitrilium **259**. De cette façon, la fonction nitrile est activée sous forme d'ions alkyle nitrilium. Ainsi, cette méthode donne accès à des indolinones **260** formés par piégeage de l'ion nitrilium par des

[202] Kobayashi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (48), 6665–6667.
[203] Schneekloth, J. S.; Kim, Jr., Jimin; Sorensen, E. J. *Tetrahedron* **2009**, *65* (16), 3096–3101.

anilines électroniquement enrichies. De plus, ils ont développé avec cette méthode la synthèse totale de 11-méthoxy mitragynine pseudoindoxyle, des dérivés de mitragynine se révélant actifs en tant qu'agonistes des opiacés.[204]

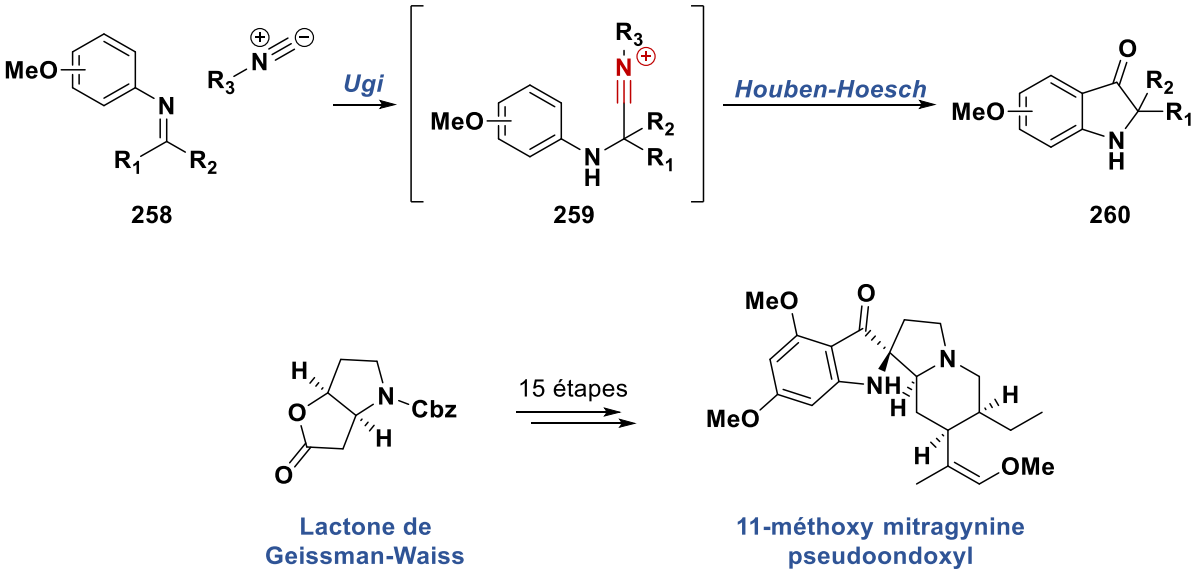


Schéma 80 : Cyclisation intramoléculaire sur un ion nitrilium alkylé

1.2.3. Autres applications des nitriles

1.2.3.1. Activation électrophile par un métal

Grâce au caractère nucléophile, les nitriles réagissent facilement avec des électrophiles.[205] Récemment, Sahoo a décrit l'activation de nitriles aromatiques par un complexe d'or, piégés de façon intramoléculaire par une énamine.[206] Cette méthodologie de synthèse est basée sur l'activation multiple de liaisons π par un complexe d'or(I) ($Ph_3PAuNTf_2$) à partir d'ynamides et de 2-aminobenzonitriles, comportant une fonction amine nucléophile et une fonction nitrile faiblement coordinante (Schéma 81).

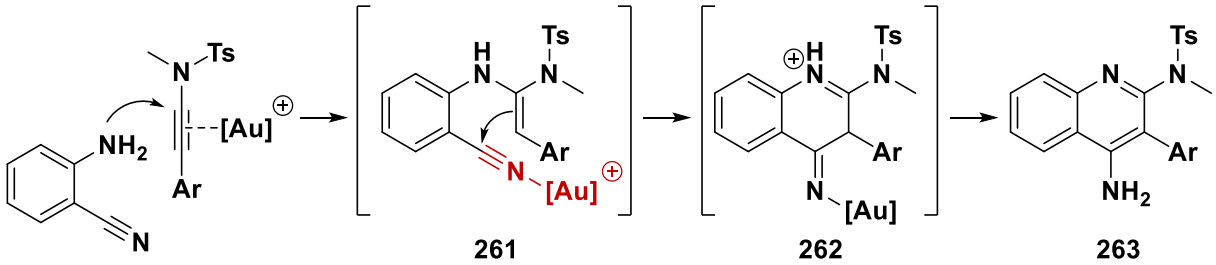


Schéma 81 : Activation électrophile de nitriles catalysée par de l'or(I)

Dans cette réaction, le mécanisme proposé suggère une addition nucléophile de l'amine sur la position α de l'ynamide activé par le complexe d'or, plus favorable que par le nitrile, formant un complexe

[204] Kim, J.; Schneekloth, J. S.; Sorensen, E. J. *Chem. Sci.* **2012**, *3* (9), 2849.
[205] Gridnev, I. D.; Gridneva, N. A. *Russ. Chem. Rev.* **1995**, *64* (11), 1021.
[206] Vanjari, R.; Dutta, S.; Gogoi, M. P.; Gandon, V.; Sahoo, A. K. *Org. Lett.* **2018**, *20* (24), 8077–8081.

cationique nitrile-or **261** après hydroamination et protodéauration. L'activation électrophile du nitrile induit l'addition de l'énamine pour former l'intermédiaire **262**, suivi de réactions de tautomérisation imine/énamine et protodéauration pour conduire à des quinolines 2,4-diamino-disubstitués **263**.

1.2.3.2. Nitriles et réactions radicalaires

Récemment, les nitriles ont été exploités en tant qu'accepteurs de radicaux par le groupe de Talbot.[207] L'alcène **264** est mis en présence d'un complexe de fer(III) et de phénylsilane dans de l'*iso*-propanol pour initialiser la réaction radicalaire. Le radical **265** est ensuite piégé dans une réaction de cyclisation *6-exo-dig* pour former l'intermédiaire **266**. Les dihydroquinolinones **267** sont ainsi obtenues avec de très bons rendements (70-95%) (Schéma 82).

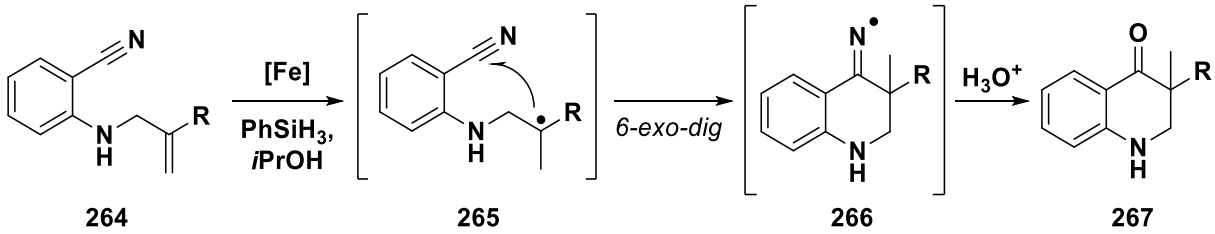


Schéma 82 : Cyclisation radicalaire intramoléculaire par HAT sur des nitriles

Exploitant la capacité de polyprotoner les substrats en conditions superacides, ce projet repose sur la formation *in situ* de superélectrophiles ammonium-nitrilium, permettant d'accéder à de nouveaux motifs azotés à partir d'α-aminonitriles, en particulier après piégeage intramoléculaire par des oléfines non activées (Schéma 83).

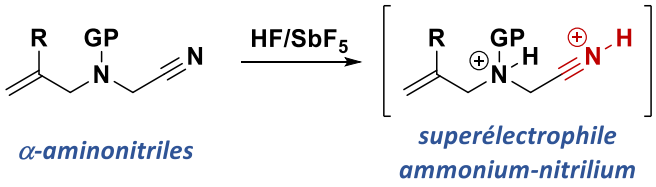


Schéma 83 : Exploitation des α-aminonitriles en milieu superacide

1.3. Les aminonitriles en synthèse organique

1.3.1. Modes de réactivité

En 1850, Adolph Strecker décrit pour la première fois la synthèse d'α-aminonitriles dans une réaction à trois composants, portant maintenant son nom, entre des aldéhydes, de l'ammoniaque et du cyanure d'hydrogène.[208] Les aminonitriles résultants sont des molécules polyvalentes qui peuvent servir de précurseurs essentiels dans une large gamme d'applications en synthèse telles que la synthèse de divers composés hétérocycliques azotés, structures fondamentales dans les sciences du vivant. La construction de structures hétérocycliques et le développement de nouvelles synthèses dans

[207] Turner, O. J.; Murphy, J. A.; Hirst, D. J.; Talbot, E. P. A. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (70), 18658–18662.
[208] Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75* (1), 27–45.

ce contexte ont été le sujet de nombreuses recherches en synthèse organique.[209] Le caractère bifonctionnel des aminonitriles conduit ainsi à différents modes de réactivité (Schéma 84).[210,211]

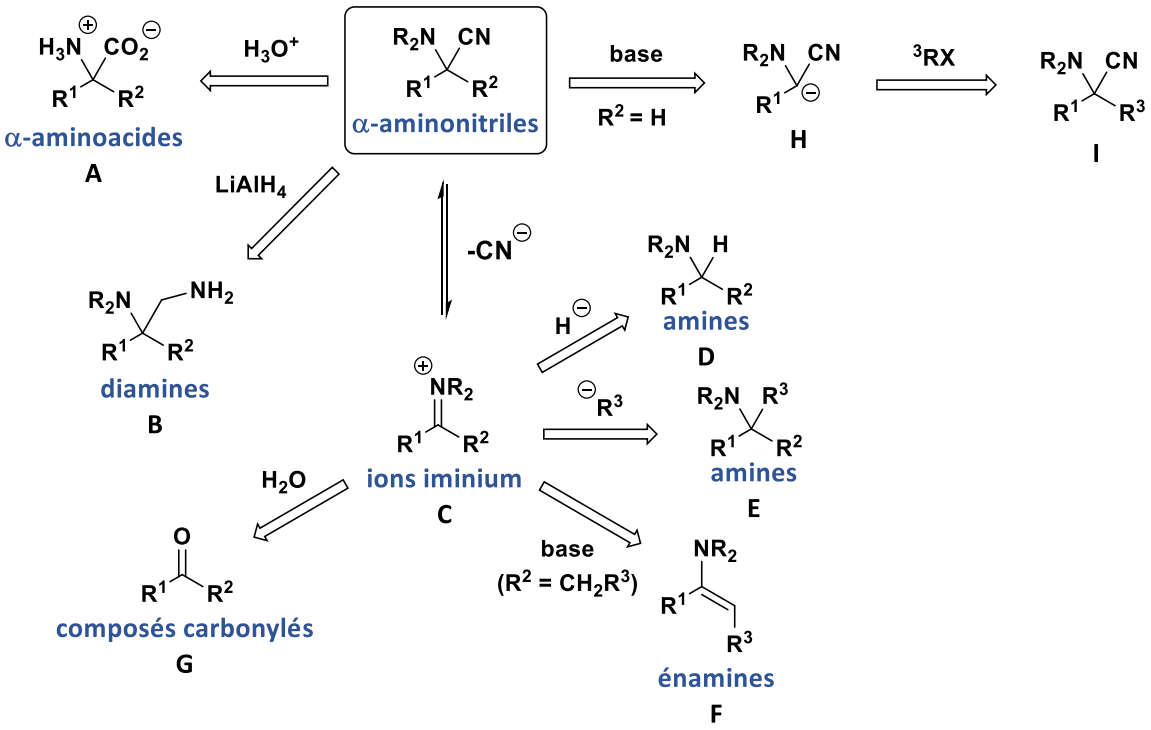


Schéma 84 : Différents modes de réactivité des α-aminonitriles

Le premier mode de réactivité implique l'interconversion du groupe nitrile dans lequel la liaison initiale entre les atomes de carbone est préservée. Sur le plan historique, l'hydrolyse du groupe nitrile en vue de générer un acide aminé **A**, est peut-être l'utilisation la plus importante des α-aminonitriles. La synthèse de Strecker, suivie de l'hydrolyse du nitrile est en effet une méthode efficace pour accéder aux acides aminés. Il est également possible de réduire le groupement nitrile en utilisant l'hydrure d'aluminium et de lithium pour la préparation de 1,2-diamines **B**.

Les aminonitriles peuvent être utilisés comme précurseurs stables d'ions iminium. La perte de l'anion cyanure est possible grâce à une large variété de conditions (par exemple, l'utilisation de sels d'argent, des sels de cuivre, des acides de Brønsted ou de Lewis et par thermolyse)[212] pour générer un intermédiaire iminium **C** qui peut être piégé par des nucléophiles. De cette manière, le groupement nitrile peut être substitué par un atome d'hydrogène en utilisant un agent de réduction ou par une chaîne carbonée en utilisant un nucléophile carboné tel qu'un composé organométallique (réaction de Bruylants) pour donner respectivement les amines **D** et les amines α-substituées **E**.[213,214,215] Il est

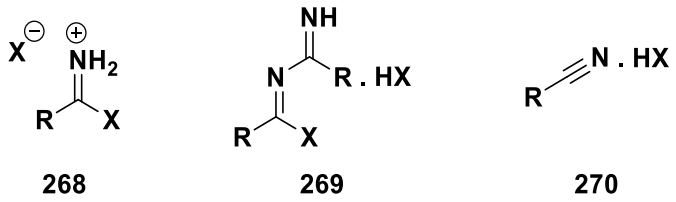
[209] Otto, N.; Opatz, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (41), 13064–13077.
[210] Enders, D.; Shilvock, J. P. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29* (5), 359–373.
[211] Opatz, T. *Synthesis* **2009**, *0* (12), 1941–1959.
[212] Albright, J. D. *Tetrahedron* **1983**, *39* (20), 3207–3233.
[213] Bruylants, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1924**, *33*, 467–478.
[214] Bruylants, P.; Mathds, L. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1926**, *35*, 139.
[215] Ahlbrecht, H.; Dollinger, H. *Synthesis* **1985**, 743–748.

également possible que l'ion iminium intermédiaire puisse subir une tautomérisation pour conduire à l'énamine correspondante **F** ou subir une hydrolyse pour donner le composé carbonylé **G**.

Le troisième mode de réactivité, qui est complémentaire au second, est l'inversion de la polarité (*Umpolung*) du carbone en α. Lorsque l'aminonitrile possède un hydrogène en α (R^2 = H), il est possible de déprotoner cette position en utilisant une base forte. Le carbanion **H** généré est alors capable d'attaquer différents électrophiles. Ceci permet d'obtenir un nouveau composé α-aminonitrile **I** qui peut à son tour subir une des transformations mentionnées ci-dessus.

1.3.2. Applications des aminonitriles en conditions acides

Les nitriles sont connus pour donner des sels de différentes compositions avec des acides halogénés (Schéma 85).[216] Dans la plupart des réactions, l'action de ces acides halogénés sur les nitriles génère des intermédiaires très réactifs d'halogénures d'imidoyle **268**, **269** ou des halogénures de nitrilium **270**.



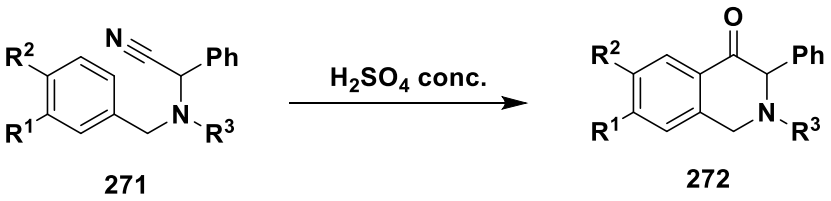
268 **269** **270**

Schéma 85 : Sels générés en présence d'acides halogénés

Dans le cas des aminonitriles, seule la fonction amine est protonée en présence d'un acide fort (acides halogénés, acides minéraux), l'azote de l'amine étant plus basique que l'azote de la fonction nitrile. La protonation de l'amine permet d'augmenter l'électrophilie du carbone de la fonction nitrile. En 1971, Waigh a utilisé cette approche pour la synthèse d'isoquinolines.[217] En milieu acide, la fonction nitrile est activée par la présence de la charge positive sur l'amine. Ainsi l'addition nucléophile d'un aromatique activé par un groupement donneur de type méthoxy (composé **271c**) est possible sur le nitrile en présence d'acide sulfurique (Schéma 86). En revanche, sans activation de l'aromatique, les composés **271a** et **271b** ne conduisent qu'à la formation de l'amide après hydrolyse de la fonction nitrile.

Lorsque l'aromatique est substitué par un groupement méthoxy en position *méta*, le rendement pour la formation du composé cyclique n'est que de 10% (composé **272d**).[218]

[216] Dave, K. G.; Shishoo, C. J.; Devani, M. B.; Kalyanaraman, R.; Ananthan, S.; Ullas, G. V.; Bhadti, V. S. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17* (7), 1497–1500.
[217] Harcourt, D. N.; Waigh, R. D. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 967–970.
[218] Waigh, R. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1164–1165.



	R^1	R^2	R^3	*Rendement (%)* **272**
a	H	H	H	-
b	H	H	Me	-
c	OMe	H	H	60
d	H	OMe	H	10

Schéma 86 : Activation et cyclisation de nitriles en présence d'acide sulfurique concentré

En 1984, Euerby et Waigh proposent la même synthèse en utilisant un groupement thiométhyle pour activer l'aromatique **273**.[219] Après 20 jours de réaction à température ambiante en présence d'acide fluorhydrique anhydre, le composé **275** a été obtenu majoritairement avec 69% de rendement (Schéma 87). En absence de groupement activateur sur l'aromatique, les produits de cyclisation ne sont pas obtenus.

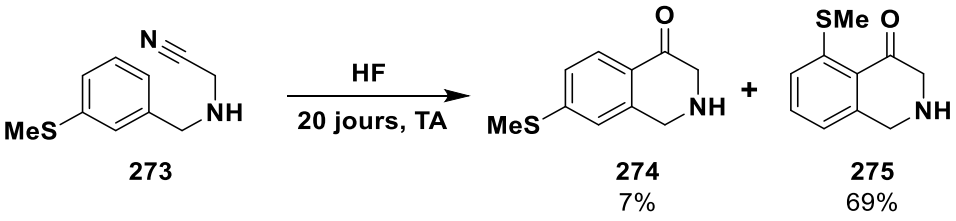


Schéma 87 : Activation d'un nitrile avec de l'acide fluorhydrique

L'utilisation des aminonitriles en synthèse organique pour la formation d'hétérocycles azotés est limitée due à la faible réactivité du groupement nitrile. En conditions acides, l'ion nitrilium formé n'est piégé que par des systèmes aromatiques activés par des groupements donneurs d'électrons. L'utilisation de milieux superacides permettrait d'augmenter le caractère électrophile de la fonction nitrile et sa réactivité envers des nucléophiles plus faibles.

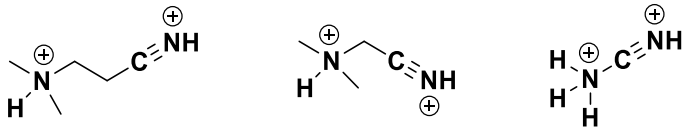
1.3.3. Les aminonitriles en milieu superacide

En 2011, Klumpp a étudié la réaction de Houben-Hoesch sur des aminonitriles en milieu superacide.[220] Il a montré que l'addition nucléophile du benzène sur des dérivés d'aminonitriles est possible dans l'acide trifluorométhanesulfonique. D'après les résultats obtenus, des espèces superélectrophiles dicationiques sont impliquées dans les mécanismes de conversion des aminonitriles.

La protonation initiale devrait avoir lieu sur la fonction amine et la réaction de type Friedel/Crafts avec du benzène exige une protonation du groupe nitrile. Cela suggère des intermédiaires

[219] Euerby, M. R.; Waigh, R. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 127–128.
[220] Raja, E. K.; Klumpp, D. A. *Tetrahedron* **2011**, *67* (25), 4494–4497.

superélectrophiles dicationiques **276**, **277** et **278** (Schéma 88). Une deuxième protonation au niveau du groupement nitrile est également envisageable, compte tenu des travaux antérieurs de Shudo et Ohwada.

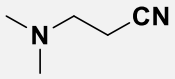
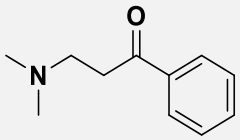
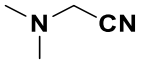
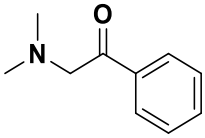
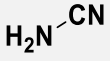
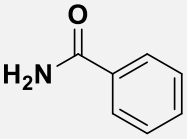


276 **277** **278**

Schéma 88 : Espèces superélectrophiles dicationiques ammonium-nitrilium

Cependant, les travaux décrits par Klumpp semblent établir une corrélation entre le rendement de la réaction et la distance relative entre les centres réactionnels chargés (Tableau 13). Par exemple, le dication 1,5 **276** donne le produit souhaité avec un rendement de 95% (Entrée 1), dans le cas du dication 1,4 **277**, le rendement de la réaction est de 44% (Entrée 2), tandis que le dication 1,3 **278** donne un rendement de 12% (Entrée 3). Ce faible rendement peut être expliqué par la difficulté du nitrile à être protoné lorsque l'amine est protonée. Les deux fonctions sont trop proches pour qu'une double protonation de l'aminonitrile soit favorable, ce qui induirait une forte répulsion des charges. Un compromis entre la faculté de générer le superélectrophile souhaité et la réactivité de ce superélectrophile est donc nécessaire.

Tableau 13 : Produits isolés pour la réaction d'aminonitriles avec C_6H_6 dans CF_3SO_3H

Entrée	*Substrat*	*Produit*	*Rendement (%)*
1			95
2			44
3			12

Grâce à ces exemples, l'activation en milieu superacide d'aminonitriles peu réactifs pour une addition nucléophile peut être envisagée. Ainsi, l'objectif est de montrer que l'activation superélectrophile d'un ion nitrilium par un groupement ammonium voisin en milieu superacide peut être utilisée pour la synthèse d'hétérocycles azotés à potentiel thérapeutique.

L'activation d'aminonitriles **279** dans le milieu superacide HF/SbF_5 permettrait de développer un nouveau mode de réactivité de ces espèces et de synthétiser en une seule étape des pipéridones insaturées chirales **280** (Schéma 89). Ces molécules peuvent être considérées comme des briques moléculaires de choix en synthèse organique.[221,222]

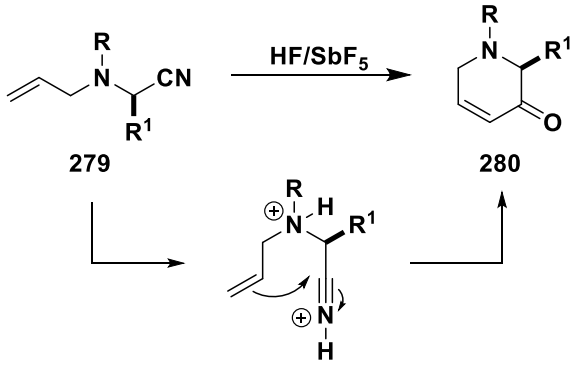


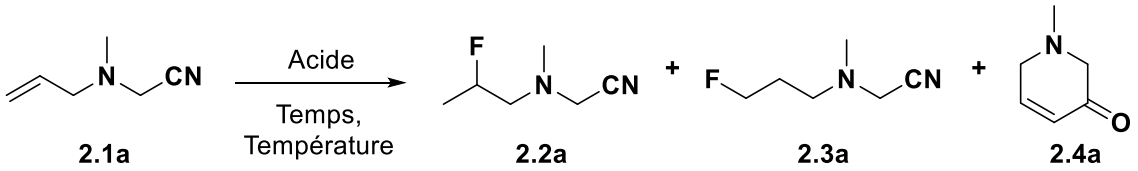
Schéma 89 : Perspectives de synthèses

2. Activation superélectrophile d'aminonitriles

2.1. Mise au point des conditions opératoires

Afin de déterminer les conditions opératoires optimales de cyclisation, le *N*-(méthyl)allylaminoacétonitrile **2.1a** a été choisi comme substrat modèle et a été testé dans différentes conditions. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Mise au point des conditions de cyclisation sur le substrat modèle



Entrée	*Superacide*	*Temps [minutes]*	*Température [°C]*	*Produits Rdt[a] [%]*		
				2.2a	**2.3a**	**2.4a**
1	CF_3SO_3H	120	20	-	-	-
2	HF	120	20	-	-	-
3	HF/SbF_5 (4 mol% de SbF_5)	10	-20	55	-	-
4	HF/SbF_5 (22 mol% de SbF_5)	10	0	42	traces	48
5	HF/SbF_5 (22 mol% de SbF_5)	120	0	-	-	71

[a] rendement calculé après purification du produit par flash chromatographie.

[221] Jespersen, T. M.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33* (17), 1778–1779.
[222] Hill, T.; Tropak, M. B.; Mahuran, D.; Withers, S. G. *ChemBioChem* **2011**, *12* (14), 2151–2154.

L'utilisation d'acide trifluorométhanesulfonique ou d'acide fluorhydrique anhydre en excès ne semble pas permettre d'activer la fonction nitrile du substrat **2.1a** par protonation pour réaliser la réaction de cyclisation. Le substrat ne réagit pas et a été obtenu sans dégradation après hydrolyse. Le milieu superacide HF/SbF_5 est alors utilisé pour son acidité plus importante. Après réaction dans un mélange HF/SbF_5 à 4 mol% de SbF_5 à -20 °C pendant 10 min, l'hydrofluoration de l'alcène est observée avec 100% de conversion du substrat (Entrée 2). Le produit fluoré **2.2a** obtenu dans ces conditions est connu pour être en équilibre avec l'alcène de départ. En augmentant l'acidité du milieu (22 mol% de SbF_5), le produit de cyclisation **2.4a** est observé après dix minutes de réaction à 0°C avec 48% de rendement confirmant notre hypothèse initiale. Les produits **2.2a** et **2.3a** issus de la réaction d'hydrofluoration de l'alcène sont également observés dans ces conditions. En augmentant le temps de réaction, seule la pipéridinone insaturée **2.4a** est obtenue avec un rendement de 69% après purification, permettant de valider ces conditions opératoires comme optimales pour la réaction de cyclisation (conditions optimales : HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), 2 h, 0 °C).

Afin de confirmer l'hypothèse formulée initialement (en accord avec les produits obtenus après réaction du substrat modèle), une étude mécanistique a été menée.

2.2. Étude mécanistique

2.2.1. Cristallisation de dications ammonium-nitrilium

Afin de montrer la capacité à diprotoner les aminonitriles (sur la fonction nitrile et sur la fonction amine) dans les conditions superacides utilisées, des tentatives de cristallisation des dications générés ont été effectuées au sein du laboratoire du Pr Kornath de l'Université Ludwig-Maximilians de Munich.

Dans un premier temps, l'aminoacétonitrile a été mis en présence d'un et deux équivalents de MF_5 (M = As, Sb) dans l'acide fluorhydrique anhydre (Schéma 90). Après cristallisation dans l'acide fluorhydrique anhydre, les monocristaux ont été analysés par DRX à basse température.

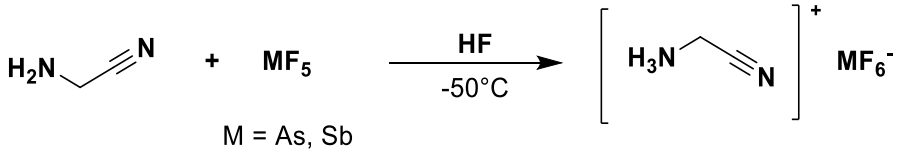


Schéma 90 : Préparation des sels d'ammonium

Dans le cas de la formation du monocation, les structures obtenues montrent la protonation de l'amine avec la formation de l'espèce $[NH_3CH_2CN]^+[MF_6]^-$ (Figure 56). L'atome d'azote de la fonction amine est d'abord protoné puisqu'il est plus basique que celui de la fonction nitrile. Le pK_{BH+} de l'acétonitrile est d'environ -10.[223,224]

[223] Deno, N. C.; Gaugler, R. W.; Wisotsky, M. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31* (6), 1967–1968.
[224] Olah, G. A.; Kiovsky, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (17), 4666–4672.

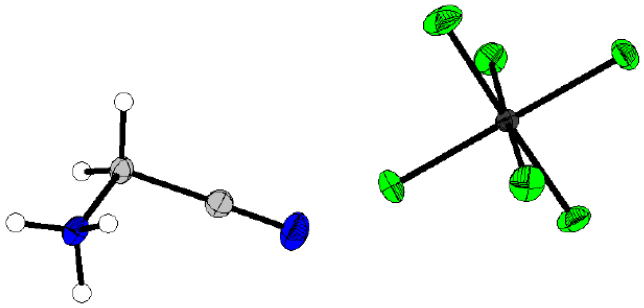


Figure 56 : Structure cristalline de $[NH_3CH_2CN][SbF_6]$

Lorsque le substrat est soumis à réaction en présence de deux équivalents d'acide de Lewis, les dications ammonium-nitrilium sont obtenus $[NH_3CH_2CNH]^{2+}2[MF_6]^-$ (Schéma 91).

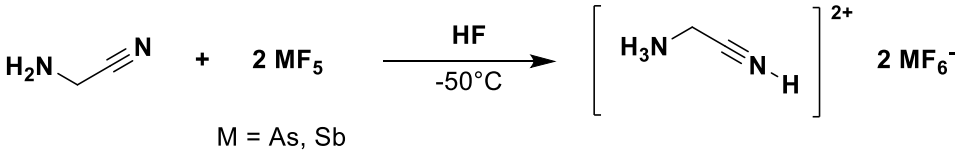


Schéma 91 : Préparations des sels d'ammonium-nitrilium avec HF/MF_5 (M = As, Sb)

L'image DRX obtenu montre bien la diprotonation de l'α-aminonitrile dans le milieu HF/SbF_5, sur les atomes d'azote de chaque fonction. L'ion ammonium est stabilisé par deux contre-ions SbF_6^- du milieu (Figure 57).

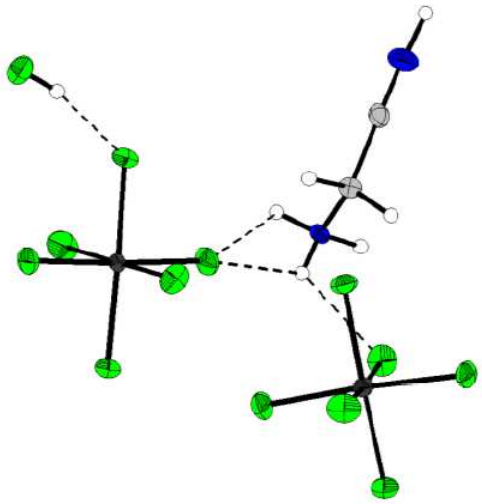


Figure 57 : Structure cristalline de $[NH_3CH_2CNH]^{2+}2[SbF_6]^-$

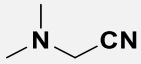
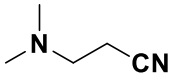
Ces résultats montrent que la formation du dication ammonium-nitrilium est possible dans le milieu HF/SbF_5, et permet ainsi d'activer la fonction nitrile en augmentant son électrophilie pour réagir avec des nucléophiles faibles.

2.2.2. Étude des sites de protonation par RMN *in situ*

Afin de confirmer l'hypothèse initiale et de montrer le mécanisme réactionnel de cette réaction de cyclisation, le suivi de la réaction de cyclisation de l'aminonitrile **2.1a** a été réalisé par RMN *in situ* à basse température. Les analyses RMN à basse température *in situ* de la *N*-méthylaminoacétonitrile et du 3-(méthylamino)propionitrile en milieu HF/SbF_5 ont été également réalisées dans le but d'observer les sites de protonation et l'éventuelle diprotonation des substrats.

Klumpp qui s'était intéressé à l'arylation intermoléculaire d'aminonitriles en présence d'acide trifluorométhanesulfonique, a également étudié la protonation de substrats aminonitriles simples dans ces conditions par des expériences de RMN *in situ*. Les composés 2-(diméthylamino)acétonitrile et 3-(diméthylamino)propanenitrile ont été étudiés dans des solutions d'acidité croissante (Tableau 15). Les deux composés montrent des résultats similaires d'après les spectres RMN ^{13}C. Dans l'acide trifluoroacétique (H_0 = -2,7), les aminonitriles étudiés présentent des blindages significatifs pour les groupements méthyles et les carbones des fonctions nitriles. Ceci est une conséquence de la protonation de la fonction amine par l'acide. Lorsque les composés sont dissous dans de l'acide trifluorométhanesulfonique (H_0 = -14,1), les déplacements chimiques des carbones des fonctions nitriles subissent un blindage plus prononcé. Ce décalage des signaux des carbones est supposé comme étant dû à la protonation de la fonction nitrile et à la formation de l'ion nitrilium. De façon intéressante, le composé 3-(diméthylamino)propanenitrile montre un blindage pour le carbone du nitrile de 3,0 ppm dans CF_3SO_3H par rapport à CF_3CO_2H, tandis que le composé 2-(diméthylamino)acétonitrile montre une variation de seulement 1,2 ppm pour le carbone de la fonction nitrile. Cela peut suggérer un équilibre de protonation favorisé pour le β-aminonitrile dans le milieu superacide comparé au composé α-aminonitrile.

Tableau 15 : Résultats des études RMN in situ de Klumpp en 2011

Substrat	*Solvant*	*Signaux RMN ^{13}C*			
		CH_3	*CH_2*	*CH_2*	*CN*
	**$CDCl_3$** (25°C)	44,0	47,3	-	114,5
	CF_3CO_2H (25°C)	43,1	44,3	-	108,4
	CF_3SO_3H (-20°C)	43,7	44,5	-	107,2
	**$CDCl_3$** (25°C)	16,2	45,0	54,5	118,7
	CF_3CO_2H (25°C)	12,5	42,8	52,4	113,8
	CF_3SO_3H (-20°C)	12,6	43,0	51,4	110,8

Les spectres RMN obtenus avec le *N*-méthylaminoacétonitrile **2.5** dans HF/SbF_5 sont en accord avec la formation du dication ammonium-nitrilium $\mathbf{A_1}$ (Figure 58).

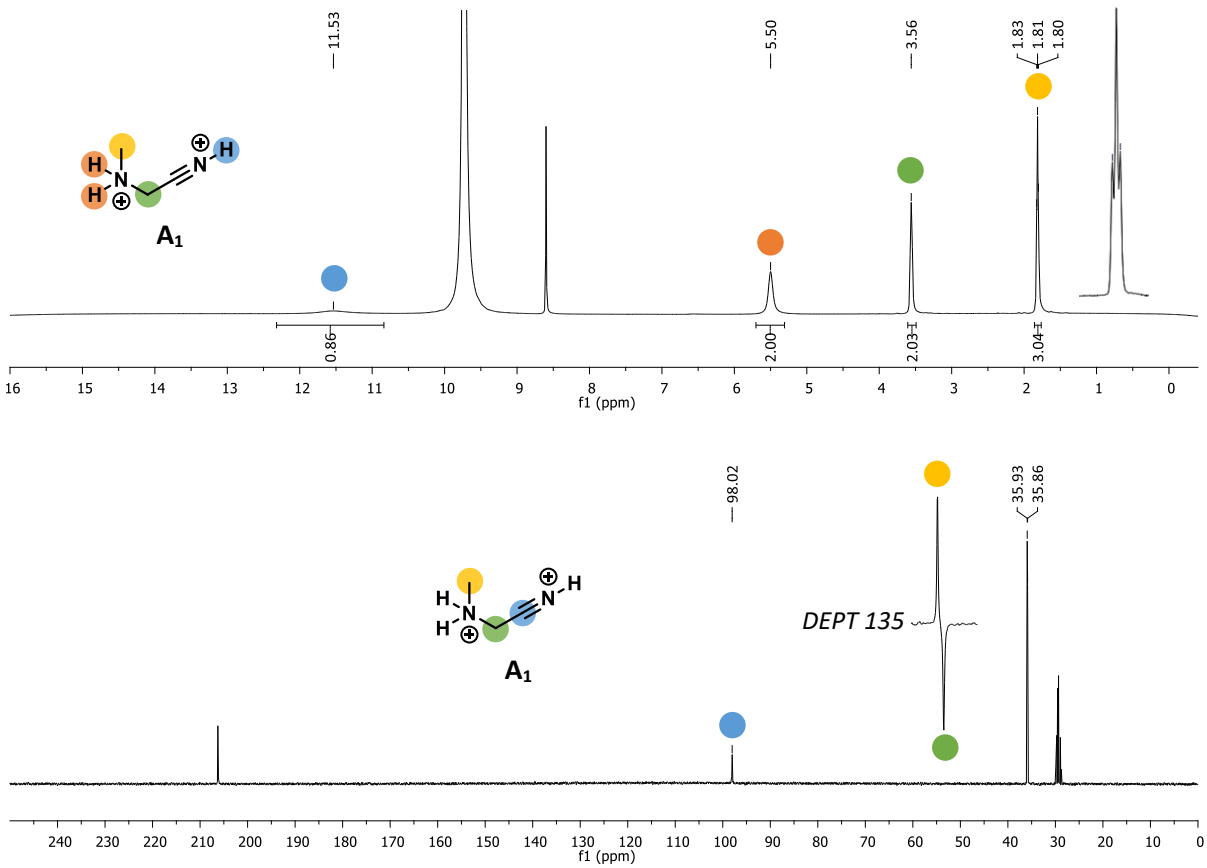


*Figure 58 : Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de l'espèce **A_1** dans HF/SbF_5 (22 mol% de SbF_5) à -20 °C*

En RMN ^{1}H, on observe :

- un signal d'intensité 2 à 5,50 ppm correspondant au NH_2 caractéristique de la protonation de l'amine.
- un signal large d'intensité 1 à 11,53 ppm correspondant au NH, confirmant la protonation de l'atome d'azote de la fonction nitrile.
- un signal d'intensité 3 à 1,81 ppm sous forme de triplet correspondant au méthyle porté par l'atome d'azote. Le détriplement de ce signal confirme la protonation de la fonction amine.

En RMN ^{13}C, on observe :

- un signal à 98,0 ppm correspondant au carbone C_3 de l'ion nitrilium **A_1**. Comparativement, le déplacement chimique du même carbone dans l'aminonitrile **2.5** dans l'acétone-*d6* comme solvant est de 118,8 ppm.

Ensuite, le β-aminonitrile **2.6** a été testé de façon analogue dans les mêmes conditions à -20 °C. Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C suivants ont été obtenus (Figure 59).

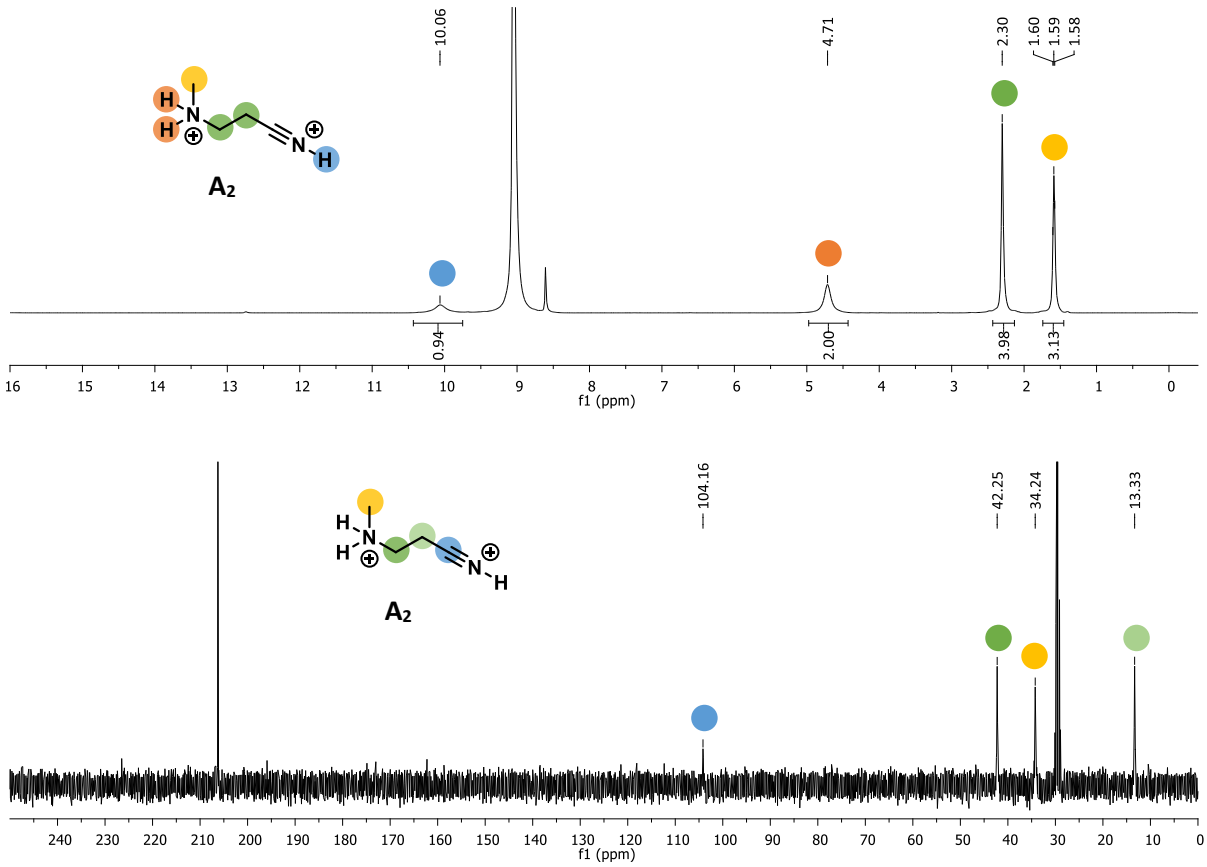


*Figure 59 : Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de l'espèce **A_2** dans HF/SbF_5 (22 mol% de SbF_5) à -20 °C*

En RMN ^{1}H, on observe :

- un signal d'intensité 2 à 4,71 ppm correspondant au NH_2 caractéristique de la protonation de l'amine.
- un signal d'intensité 1 à 10,06 ppm correspondant au NH, confirmant la protonation de l'azote de la fonction nitrile.
- un signal d'intensité 3 à 1,59 ppm sous forme de triplet correspondant au méthyle porté par l'atome d'azote. Le détriplement de ce signal confirme la protonation de la fonction amine.

En RMN ^{13}C, on observe :

- un signal à 104,2 ppm correspondant au carbone C_3 de l'ion nitrilium **A_2**. Comparativement, le déplacement chimique de ce même carbone dans l'aminonitrile **2.6** dans l'acétone-*d6* comme solvant est de 120,0 ppm.

Dans les deux cas, la diprotonation des substrats est observée sur la fonction amine et nitrile. Cependant, on peut voir que le signal du proton de l'ion nitrilium est plus impacté (signal large) dans le cas de *α*-aminonitrile. Cela est certainement dû à un équilibre rapide de protonation/déprotonation à la limite de détection RMN. L'équilibre entre la forme dicationique et monocationique de l'α-aminonitrile est plus rapide du fait de la répulsion des charges ce qui induit une diminution de

l'intensité du signal de protonation dans les conditions d'acquisition utilisées (fréquence du champ : 400 MHz, T = 253 K, temps de relaxation : 1 sec, largeur de pulse : 12,2 sec).

De plus, il peut être constaté que les carbones des deux ions nitrilium possèdent un déplacement chimique inférieur à celui de la forme neutre (entre 5 et 6 ppm de différence). Intuitivement, le résultat serait une augmentation du déplacement chimique dû à la diprotonation de la molécule. Mais cela est dû à un effet de blindage du carbone lorsqu'il est protoné. Ce phénomène a été observé par Klumpp dans son étude sur les aminonitriles en conditions acides. L'explication donnée est l'influence de l'ion ammonium proche sur la densité électronique du carbone de l'ion nitrilium.

Le substrat modèle **2.1a** a ensuite été soumis aux conditions HF/SbF_5 avec 4 mol% de SbF_5 et l'analyse RMN a été effectuée à -20 °C. Dans ces conditions, la formation du dérivé fluoré **A_{3F}** est observée (Figure 60).

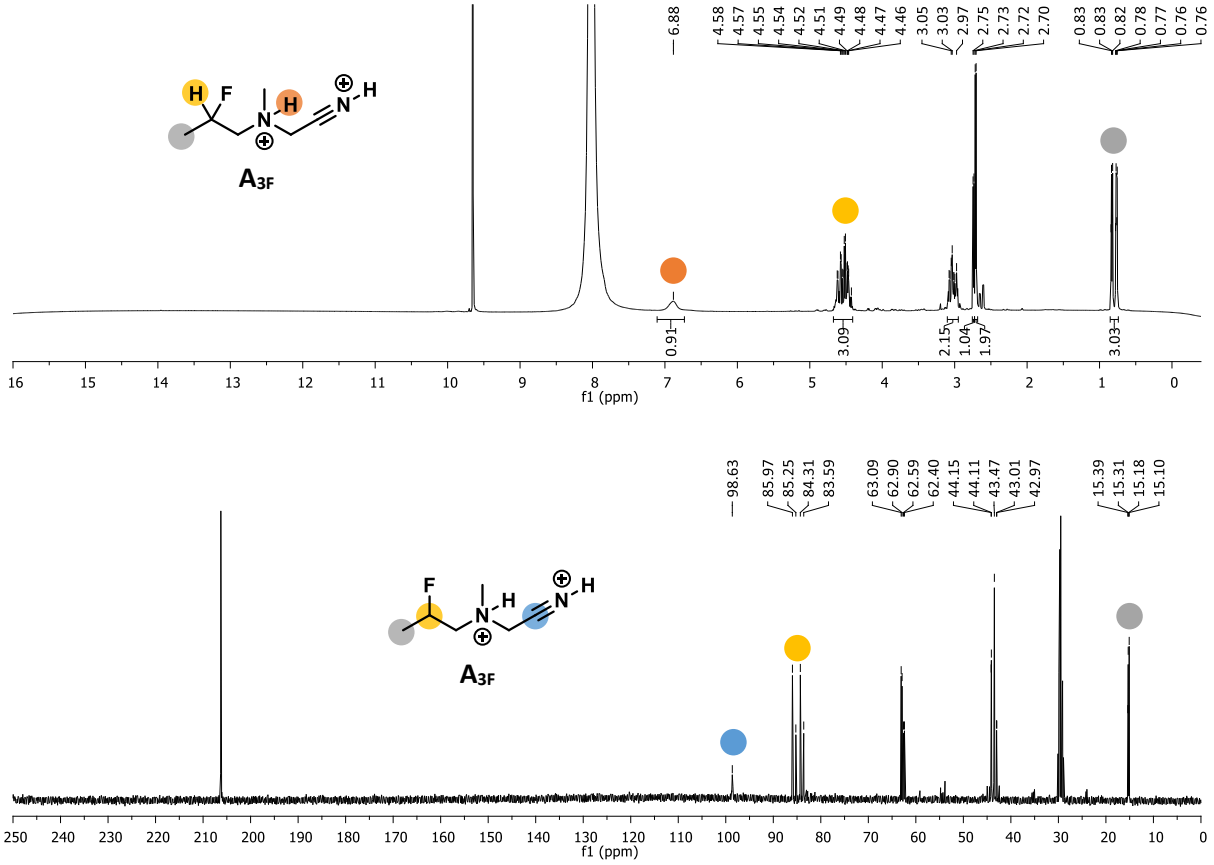


*Figure 60 : Spectre RMN ^1H et ^{13}C de l'espèce **A_{3F}** dans HF/SbF_5 (4 mol% de SbF_5) à -20 °C*

En RMN ^1H, on observe :

- un signal d'intensité 1 à 6,95 ppm correspondant au NH caractéristique de la protonation de l'amine.
- un signal d'intensité 3 à 0,80 ppm sous la forme d'un doublet dédoublé avec des constantes de couplage ^3J = 25,3 Hz et 6,3 Hz correspondant aux hydrogènes CH_3, caractéristique de la présence d'un atome de fluor en position α.

En RMN ^{13}C, on observe :

- un signal à 98,3 ppm correspondant au carbone de l'ion nitrilium $\mathbf{A_{3F}}$.
- un doublet 84,8 ppm de 167,0 Hz correspondant au carbone CHF.

Grace à ces observations, la formation de l'intermédiaire $\mathbf{A_{3F}}$ est confirmée. De plus, on peut remarquer que la plupart des signaux sont dédoublés dans les deux spectres dû à la présence de deux diastéréomères. En effet, sous l'effet de la protonation de l'amine, l'atome d'azote devient chiral et la fluoration génère un deuxième centre asymétrique. Un léger excès diastéréomérique est observé d'après le spectre RMN ^{13}C. Puisque le produit fluoré est en équilibre avec l'alcène de départ issu du cation, il est possible de postuler que la fluoration stéréosélective du cation est contrôlée par l'ion ammonium chiral voisin. Comme dans le cas des aminoesters, une autre hypothèse raisonnable serait que l'équilibre protonation/déprotonation de la fonction amine conduise progressivement à la formation de l'espèce thermodynamiquement la plus stable, en accord avec les études de la littérature sur les interactions dipolaires C-F/N^+-H.

Par la suite, l'aminonitrile **2.1a** a été soumis au mélange HF/SbF_5 avec 22 mol% de SbF_5 à -20 °C et le mélange a été analysé par RMN *in situ* à divers temps de réaction. La température du milieu a ensuite été augmentée jusqu'à 0 °C (Figure 61).

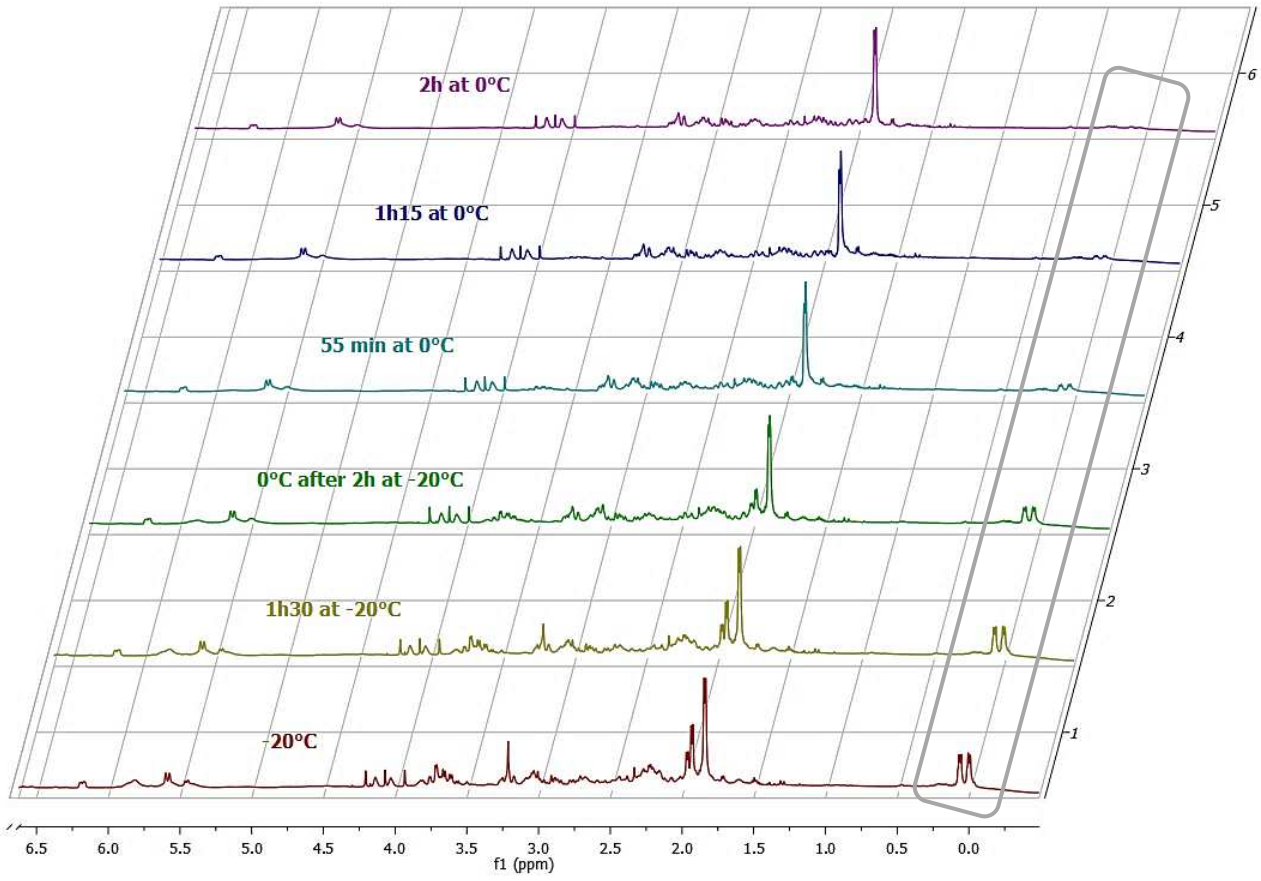


*Figure 61 : Spectres RMN ^1H in situ après réaction de l'aminonitrile **2.1a** en milieu HF/SbF_5 (22 mol% de SbF_5)*

Le spectre RMN ^{1}H à -20 °C et temps de réaction court, montre la formation d'un ion fluoré $\mathbf{A_{3F}}$ (correspondant à la forme diprotonée du produit fluoré **2.2a**) avec la présence du doublet de doublet (J = 26 Hz et 8 Hz) à 0,03 ppm correspondant aux protons du CH_3 terminal en α du groupement -CHF. Après l'augmentation de la température à 0 °C, on peut voir la diminution de ce pic jusqu'à complète disparition au bout de 2 heures à 0 °C. Ceci confirme que la formation du composé cyclique **2.4a** passe tout d'abord par la formation de l'intermédiaire fluoré. En effet, la liaison C-F peut être activée (certainement par protonation ou complexation) et cette espèce est en équilibre avec la forme carbénium dans ce milieu comme indiqué précédemment. L'alcène issu d'une réaction d'élimination est en équilibre avec la forme fluorée et piège l'ion nitrilium de façon irréversible. L'équilibre thermodynamique est donc déplacé vers la formation du produit cyclique.

Afin de vérifier cette hypothèse, le produit fluoré **2.2a** a été synthétisé et soumis au mélange HF/SbF_5 dans les conditions de cyclisation (22 mol% SbF_5, 0 °C, 2 h). Le produit cyclique **2.4a** a été obtenu avec 80% de rendement. De plus, ce produit a été soumis aux mêmes conditions superacides à 0 °C pendant 2 heures et demeure inerte dans le milieu confirmant ainsi la non réversibilité de la réaction de cyclisation (Schéma 92).

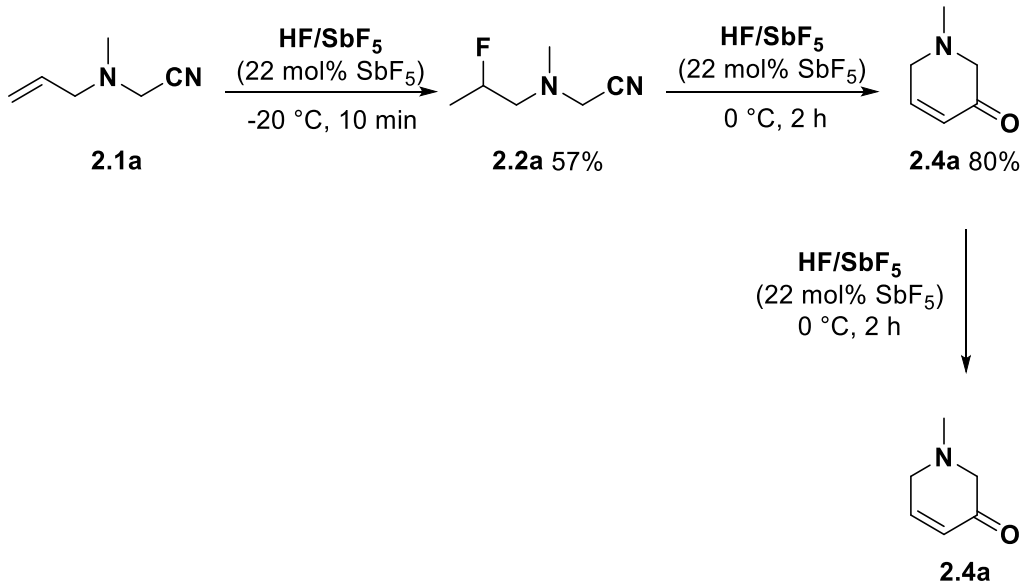


Schéma 92 : Preuves de l'équilibre thermodynamique

Le spectre RMN ^{13}C obtenu à 0 °C après soumission du substrat **2.1a** en conditions superacides (22 mol% SbF_5) montre la formation de composés cycliques avec la présence de l'intermédiaire ammonium-iminium $\mathbf{E_3}$ et du mélange des diastéréomères ammonium-iminium fluorés $\mathbf{F_3}$ composé de deux couples d'énantiomères (Figure 62).

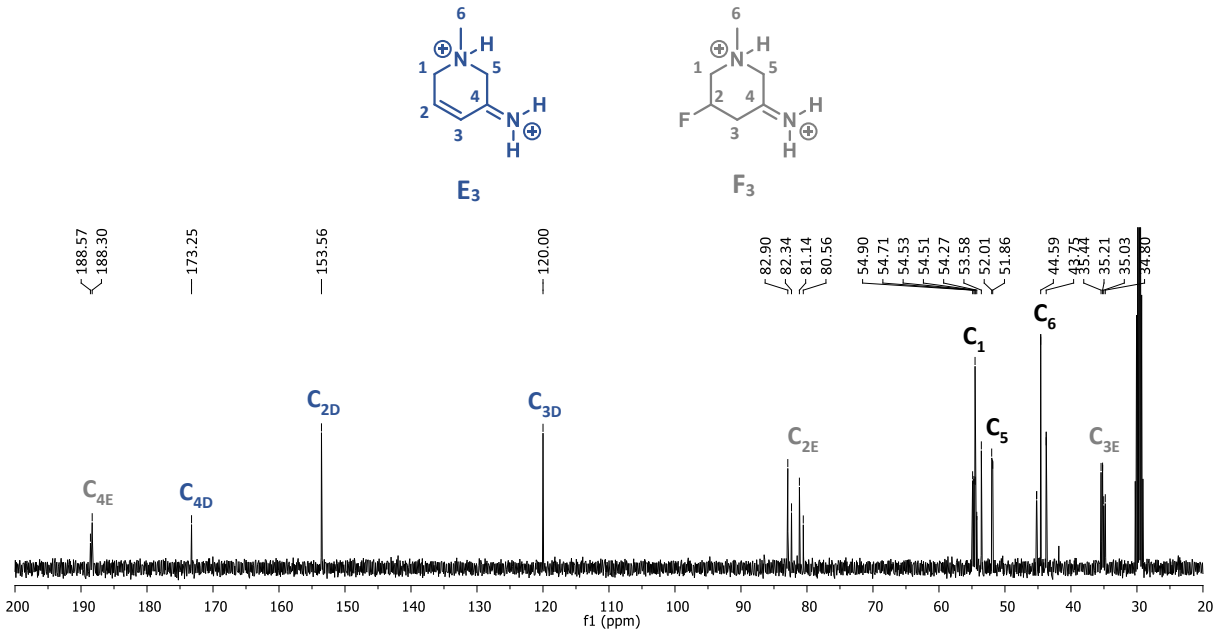


*Figure 62 : Spectre RMN ^{13}C après réaction de **2.1a** dans HF/SbF_5 (22 mol% de SbF_5) pendant 1h15 à 0 °C*

En RMN ^{13}C, on observe :

- deux signaux à 187,8 ppm correspondant au carbone C_4 de l'ion iminium **F_3** (2 diastéréomères).
- un signal à 172,6 ppm correspondant au carbone C_4 de l'ion iminium **E_3**.
- deux signaux à 153,0 et 119,4 correspondants respectivement aux carbones C_2 et C_3 de l'alcène conjugué de **E_3**.
- deux doublets à 81,4 et 80,8 ppm avec chacun une constante de couplage de 176 Hz caractéristique d'une liaison CF correspondants aux carbones C_2 des diastéréomères **F_3**.
- deux doublets à 54,2 ppm avec $^2J_{C\text{-}F}$ = 19 Hz et 53,8 ppm avec $^2J_{C\text{-}F}$ = 22 Hz correspondants aux carbones C_1 des diastéréomères **F_3**.
- deux signaux à 53,9 et 53,0 ppm correspondants aux carbones C_1 et C_5 de l'espèce **E_3**.
- deux signaux à 51,4 et 51,2 ppm correspondants aux carbones C_5 des diastéréomères **F_3**.
- un doublet à 44,6 ppm avec $^4J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz correspondant au carbone C_6 de l'un des couples d'énantiomères **F_3**.
- un signal à 44,0 ppm correspondant au carbone C_6 de l'espèce **E_3**.
- un signal à 43,1 ppm correspondant au carbone C_6 de l'autre couple d'énantiomères **F_3**.
- deux doublets à 34,7 ppm avec $^2J_{C\text{-}F}$ = 23 Hz et 34,3 ppm avec $^2J_{C\text{-}F}$ = 24 Hz correspondants aux carbones C_3 des diastéréomères **F_3**.

A l'aide de ces études, le mécanisme suivant peut être proposé pour expliquer la formation du produit cyclique **2.4a** (Schéma 93).

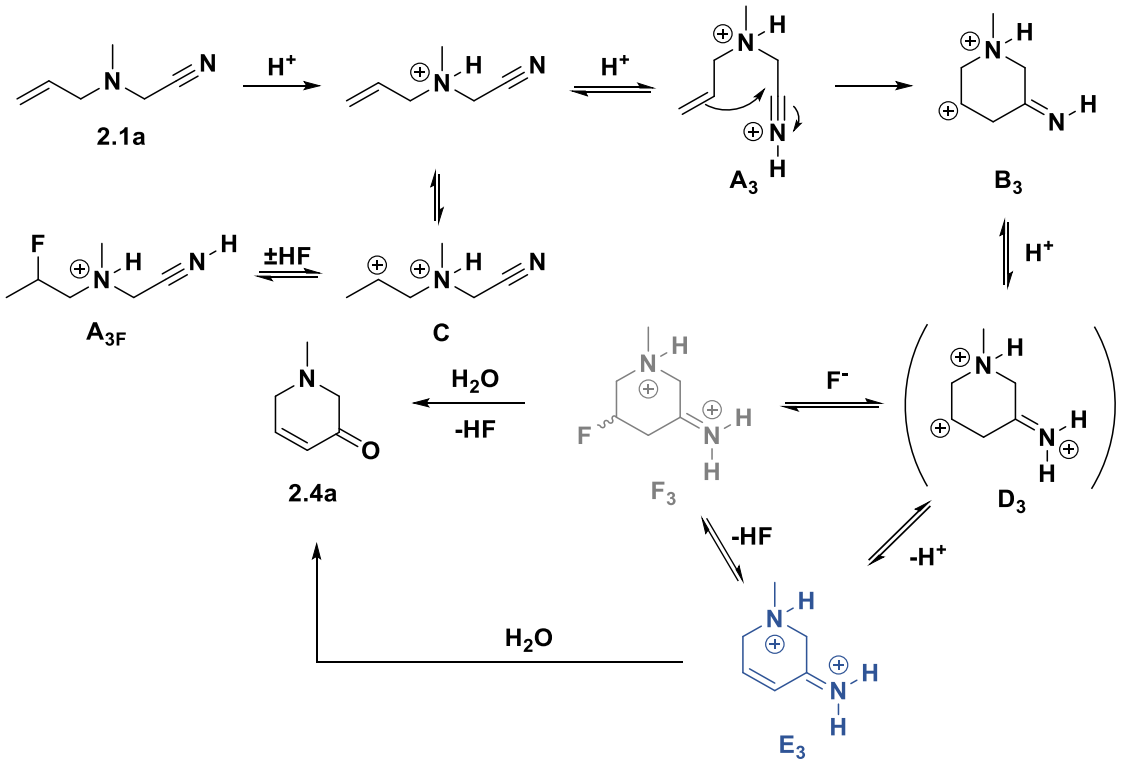


Schéma 93 : Mécanisme de cyclisation en milieu HF/SbF_5

Après protonation en milieu superacide, le dication ammonium-nitrilium **A_3** peut être formé. La double liaison non protonée jouerait alors le rôle de nucléophile de façon intramoléculaire conduisant à la formation de l'intermédiaire **B_3**. Après protonation de l'imine (formation de **D_3** non prouvée) ou non, le carbocation peut être piégé par un ion fluorure du milieu (sous forme complexée) pour conduire au dication **F_3** ou l'élimination d'un proton favorisée par la formation d'un alcène conjugué permet d'obtenir l'espèce **E_3**. Le composé **2.4a** est obtenu après hydrolyse des deux intermédiaires. Par ailleurs, l'équilibre entre l'espèce fluorée **A_{3F}** obtenue après hydrofluoration et l'espèce **A_3** a été également confirmé.

2.3. Preuve de l'activation ammonium-nitrilium

Pour confirmer notre hypothèse de l'activation de la fonction nitrile par la présence d'une amine protonée proche dans le milieu superacide, nous avons testé des composés sans fonction azoté en position alpha de la fonction nitrile.

Le substrat hex-5-ènenitrile **2.7** a été testé dans les conditions de cyclisation et, après hydrolyse, aucun produit cyclique n'a été observé. Il est possible que le substrat ait polymérisé ou se soit dégradé dans le milieu compte tenu de la complexité du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel. De plus, l'absence de contrainte ne favorise pas la réaction de cyclisation. C'est pourquoi, nous avons choisi d'introduire deux groupements méthyles en position 3 en synthétisant le substrat 3,3-diméthylhex-5-ènenitrile **2.8** pour favoriser la cyclisation, en ajoutant un effet Thorpe-Ingold. Malgré cela, la réaction de cyclisation

ne s'est pas produite, une partie du substrat n'a pas réagi et la formation de produits complexes[225] est observée (Schéma 94).

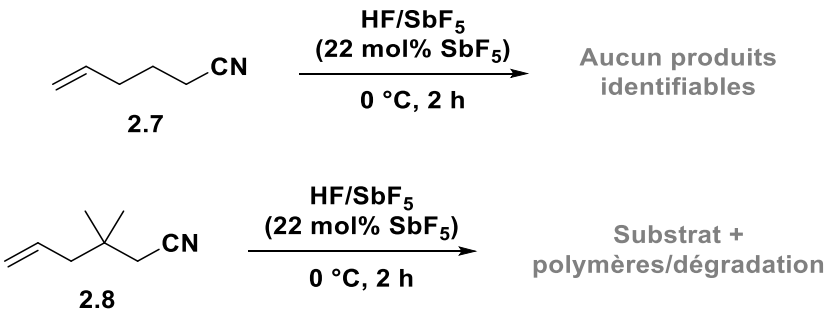


Schéma 94 : Réactivité de nitriles insaturés

Ainsi, les intermédiaires nitrilium ne sont pas assez électrophiles dans le milieu superacide pour être piégés de façon contrôlée par des alcènes de façon intramoléculaire. La présence de l'ammonium est donc indispensable pour augmenter l'électrophilie de l'ion nitrilium.

[225] Zhu, X.; Tian, C.; Mahurin, S. M.; Chai, S.-H.; Wang, C.; Brown, S.; Veith, G. M.; Luo, H.; Liu, H.; Dai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (25), 10478–10484.

3. Étude et généralisation de la réaction

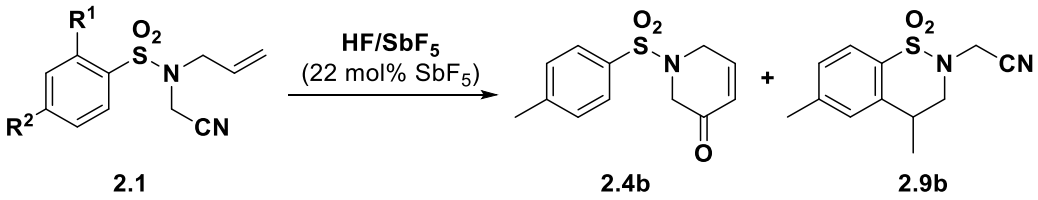
Les conditions optimisées pour la réaction de cyclisation sont l'utilisation du milieu superacide HF/SbF_5 (22 mol% de SbF_5) à 0 °C pendant 2 heures. Dans ces conditions, différents substrats portant différentes fonctions sur l'atome d'azote ont été testés.

3.1. Influence du groupement protecteur

3.1.1. Substrats en série sulfonamide

La première série de substrats testée sont les sulfonamides **2.1b**, **2.1c** et **2.1d** et les résultats sont rapportés dans le Tableau 16. Dans cette série, la réaction de cyclisation sur la fonction nitrile ne s'effectue pas. Les sulfonamides sont sensibles dans les conditions de cyclisations choisies, la dégradation du substrat est observée dans le cas des nosyl-sulfonamides **2.1c** et **2.1d** (Entrées 2 et 3). Dans le cas du substrat **2.1b**, des traces de la pipéridinone insaturée attendue sont observées, la présence d'acide sulfonique montre qu'il y a dégradation du substrat dans ces réactions. De plus, la formation d'un sultame est obtenue avec un rendement de 24%, un composé issu d'une réaction de piégeage intramoléculaire du cation par le noyau benzènesulfonamide déjà observée au laboratoire.

Tableau 16 : Résultats obtenues en série sulfonamide



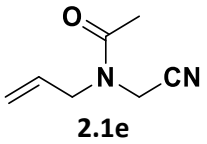
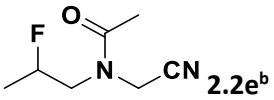
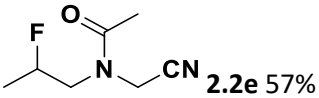
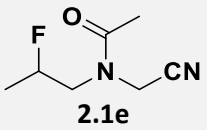
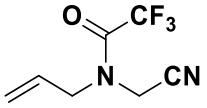
2.1 **2.4b** **2.9b**

Entrée	*Substrat*	*R^1*	*R^2*	*Produits Rdt*
1	**2.1b**	H	Me	**2.4b** (traces), **2.9b** 24%
2	**2.1c**	H	NO_2	Dégradation
3	**2.1d**	NO_2	H	Dégradation

3.1.2. Substrats en série amide

Une nouvelle série de substrats portant une fonction amide (**2.1e** et **2.1f**) a été synthétisée et testée (Tableau 17).

Tableau 17 : Tests des conditions opératoires sur des substrats de type amide

Entrée	*Substrat*	*Conditions HF/SbF_5*	*Produits Rdt*[a]
1	 **2.1e**	22 mol% de SbF_5, 10 min, 0 °C	 **2.2e**[b]
2		8 mol% de SbF_5, 2 min, -30 °C	 **2.2e** 57%
3	 **2.1e**	22 mol% de SbF_5, 120 min, 0 °C	Présence produits mono- et di-fluoré[b]
4	 **2.1f**	22 mol% de SbF_5, 10 min, -20 °C	Substrat[b]
5		22 mol% de SbF_5, 120 min, 0 °C	Dégradation du substrat

[a] rendement calculé après purification du produit par flash-chromatographie ; [b] formation de nombreux produits secondaires non identifiés.

Dans les conditions de cyclisation, l'amide **2.1e** subit l'hydrofluoration de l'alcène pour conduire au composé fluoré **2.2e** (Entrée 1). La réaction est alors effectuée à plus basse acidité (8,4 mol% de SbF_5) pour obtenir le produit **2.2e** avec 57% de rendement (Entrée 2). Comme la liaison CF peut être rompue en conditions superacides, ce composé est mis en réaction dans les conditions de cyclisation décrites précedemment, mais la pipéridinone attendue n'est pas obtenue (Entrée 3). Le deuxième substrat de cette série a être testé est un amide sous forme de trifluoroacétate mais il n'a pas abouti à des résultats concluants.

Dans le cas des amides, la protonation en milieu superacide HF/SbF_5 se fait exclusivement sur l'atome d'oxygène de la fonction.[226] Comme dans les cas précédent, l'hydrofluoration de l'alcène est expliquée par sa protonation dans le milieu pour donner l'ion carbénium **G** qui est piégé par les ions fluorure du milieu. Après hydrolyse, le composé fluoré **2.2e** est ainsi obtenu. De plus, l'intermédiaire dicationique 1,6 **I** peut être formé dans le milieu. Mais dans ce cas, l'activation du nitrilium sous forme de dication carboxonium-nitrilium n'est pas suffisante pour qu'il soit piégé par l'alcène. La distance entre les charges ne permet pas d'activer suffisament le carbone électrophile de la fonction nitrile pour subir une attaque nucléophile de l'alcène. La formation d'un trication de type **J** dans le milieu superacide peut également être postulée (Schéma 95).

[226] Bagno, A.; Bujnicki, B.; Bertrand, S.; Comuzzi, C.; Dorigo, F.; Janvier, P.; Scorrano, G. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5* (2), 523–536.

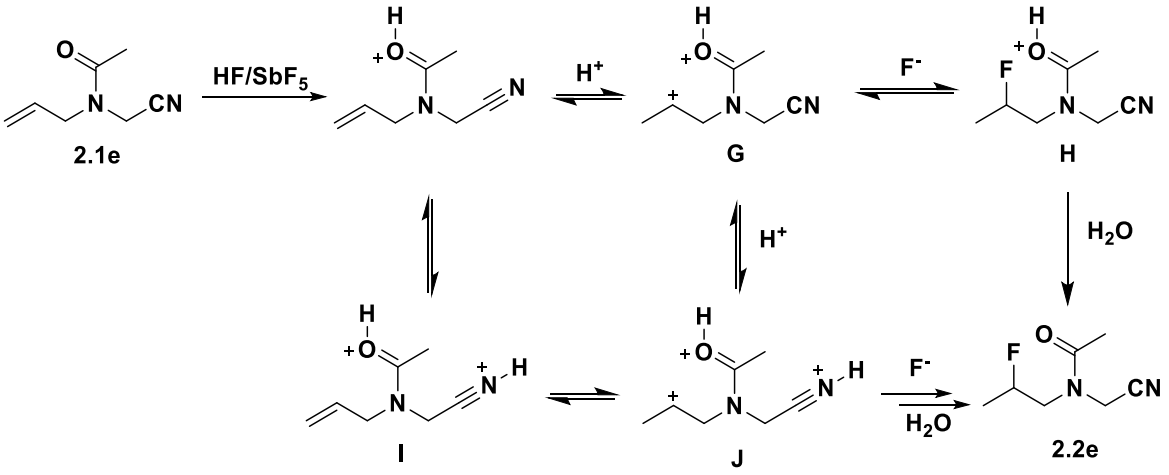


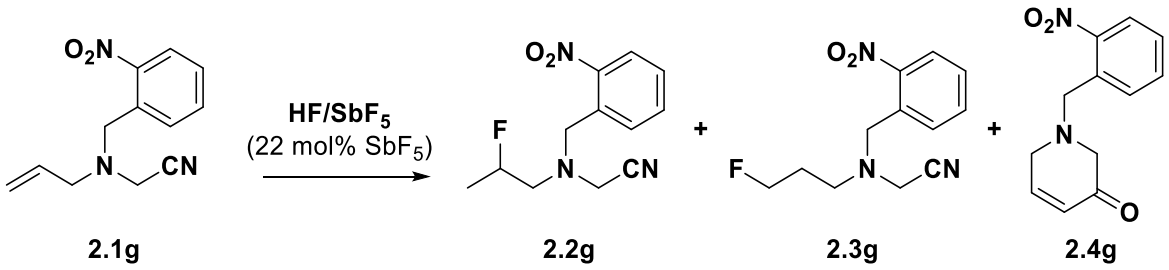
*Schéma 95 : Formation des intermédiaires superélectrophiles dans HF/SbF_5 à partir de l'amide **2.1e***

Donc, parmi les fonctions testées, seule l'amine tertiaire a permis d'effectuer la réaction de cyclisation par l'intermédiaire d'une espèce dicationique ammonium-nitrilium qui semble indispensable à la réaction. La réaction a donc été réalisée en utilisant différentes amines tertiaires.

3.1.3. Amine tertiaire

L'amine benzylique **2.1g** a été testée dans les conditions de cyclisation (HF/SbF_5, 22 mol% de SbF_5) et les résultats sont présentés dans le Tableau 18.

*Tableau 18 : Tests des conditions opératoires sur l'amine benzylique **2.1g***



Entrée	*Conditions*	*Produits (% RMN ^{1}H) Rdt[a]*
1	10 min, 0 °C	**2.2g** (26%), **2.3g** (3%), **2.4g** (71%)
2	30 min, 0 °C	**2.4g** 48%[b]

[a] rendement calculé après purification par flash chromatographie ; [b] seul produit détecté par RMN ^{1}H dans le brut réactionnel.

Après 10 minutes de réaction en milieu superacide, la pipéridinone insaturée **2.4g** est obtenue avec un ratio molaire de 70% dans le brut réactionnel avec la présence des produits issus de l'hydrofluoration de l'alcène **2.2g** et **2.3g** (Tableau 18, entrée 1). L'amine benzylique **2.1g** est alors soumise à réaction pendant 30 minutes à 0 °C pour obtenir seulement le produit **2.4g** avec 48% de rendement après purification (Tableau 18, entrée 2). Ce résultat montre que dans ces conditions le

nitrile est plus électrophile par rapport au substrat modèle puisque la pipéridone est obtenue après seulement 30 minutes de réaction (au lieu de deux heures).

3.2. Influence de la distance N-CN

De plus, pour vérifier l'influence de la distance entre les charges des espèces superélectrophiles dicationiques, les aminonitriles **2.10** et **2.14** ont été testés en conditions superacides (Schémas 96 et 97).

L'éloignement des fonctions amine et nitrile ne favorise pas la réaction de cyclisation. Dans les deux cas, la réaction d'hydrofluoration de l'alcène a lieu et le produit cyclique attendu n'est pas observé. Cependant, dans le cas de l'amine **2.10**, des produits issus de la réaction d'hydroxylation de l'alcène sont obtenus (composés **2.12** et **2.13**).

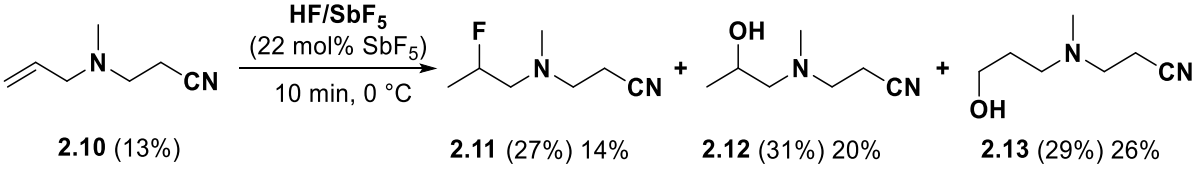


*Schéma 96 : Réaction du β-aminonitrile **2.10** dans les conditions de cyclisation*

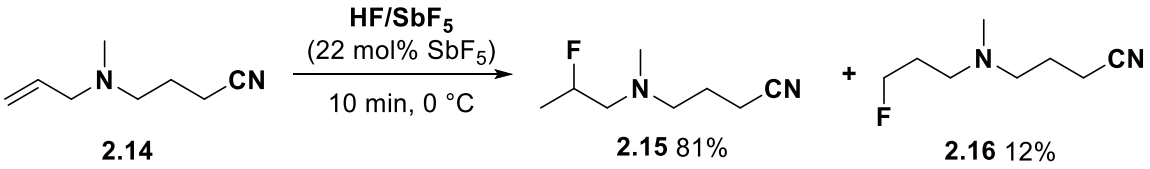


*Schéma 97 : Réaction du γ-aminonitrile **2.14** dans les conditions de cyclisation*

La formation des composés **2.12** et **2.13** peut être expliquée par la stabilisation sous forme d'un cycle à sept membres **C_4'** du dication ammonium-carbénium ouvert **C_4** dans le milieu superacide (Schéma 98). Ces deux formes **C_4** et **C_4'** sont en équilibre dans le milieu et après hydrolyse du milieu réactionnel, les composés **2.12** et **2.13** sont obtenus.

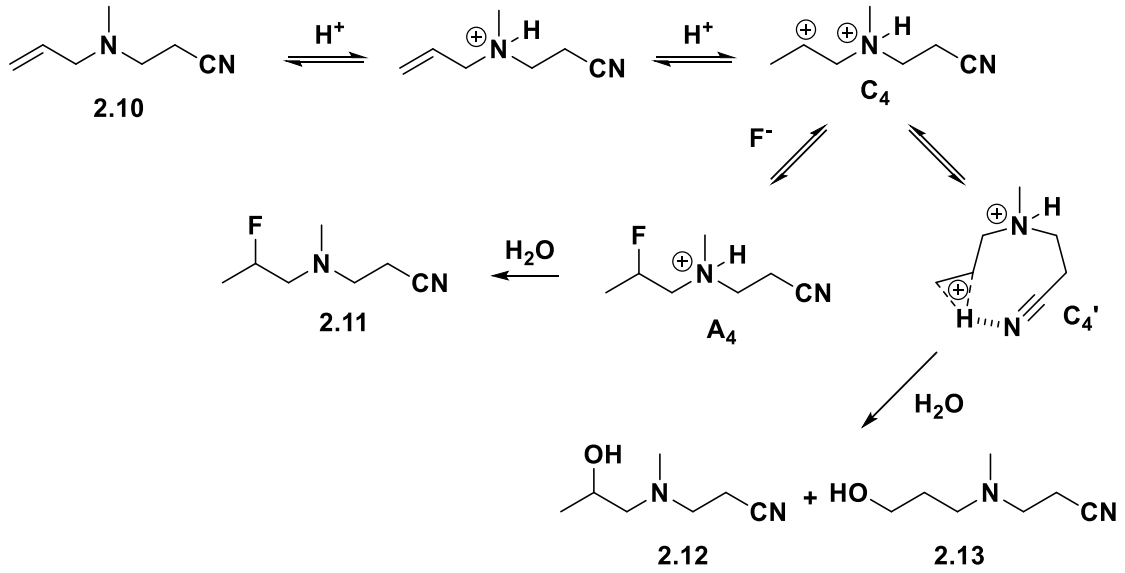


*Schéma 98 : Hypothèse d'un mécanisme pour la formation des composés hydroxylés **2.12** et **2.13***

3.3. Influence du nucléophile intramoléculaire

3.3.1. Modification de l'oléfine

A partir de ces résultats, la partie oléfinique a été modifiée pour évaluer l'impact de son caractère nucléophile sur le cours de la réaction (Tableau 19).

Tableau 19 : Influence de la partie oléfinique sur la réaction de cyclisation (Conditions : HF/SbF_5, 22 mol% de SbF_5, 10 min, 0 °C)

Entrée	*Substrat*	*Produits (% RMN) Rdt[a] [%]*
1	**2.1h**	**2.4h**[b] 85
2	**2.1i**	**2.4i** (30) 20 ; **2.4i'** (55) 45 ; **2.17i** (15)
3	**2.1j**	**2.4j**[c]
4	**2.1k**	**2.17k**[b] 25

[a] rendement calculé après purification du produit par flash chromatographie ; [b] seul produit détecté par RMN ^1H dans le brut réactionnel ; [c] observé dans le brut réactionnel mais le composé est instable.

Après 10 minutes de réaction, le composé **2.1h** conduit comme attendu après hydrolyse à la formation exclusive du composé cyclique **2.4h** avec un rendement de 85% après purification et formation du chlorhydrate d'ammonium. En effet, la présence d'un groupement méthyle inductif donneur sur l'alcène permet d'augmenter son caractère nucléophile pour piéger l'ion nitrilium intramoléculaire. Dans le cas du chloro-alcène **2.1i**, le produit fluoré **2.4i'** est obtenu majoritairement (55%) dans le brut réactionnel, le composé chloré cyclique **2.4i** est également observé à hauteur de 30%. La présence du composé **2.17i** est expliquée par la protonation de l'insaturation dans le milieu et la fluoration du carbocation suivi d'un échange chlore-fluor (Schéma 99).[227] Après réaction de l'amine **2.1j**, la formation du composé **2.4j** est observée dans le brut réactionnel avec des produits de dégradation. Cependant, ce produit est instable et n'a pas pu être purifié par chromatographie flash. Pour finir, la réactivité de l'amino-alcène chloré **2.1k** a été testée et n'a pas permis d'obtenir la pipéridone insaturée souhaitée, le composé difluoré en position terminale **2.17k** a été obtenu majoritairement selon le même mécanisme que précédemment (Schéma 99).

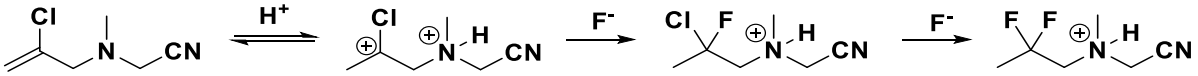


Schéma 99 : Mécanisme de formation de composés difluorés en milieu HF/SbF_5 à partir de chloro-alcènes

Le résultat obtenu à partir du substrat **2.1i** est très intéressant puisqu'il conduit à la formation de pipéridones insaturées chlorés et fluorés inédites. L'utilisation de ces produits comme plateformes polyfonctionnelles serait utile pour la synthèse de molécules organiques variées et pouvant être modifiées par la suite. La réaction à partir du substrat **2.1i** a été optimisée pour la formation des composés cycliques chlorés **2.4i** ou fluorés **2.4i'** (Schéma 100).

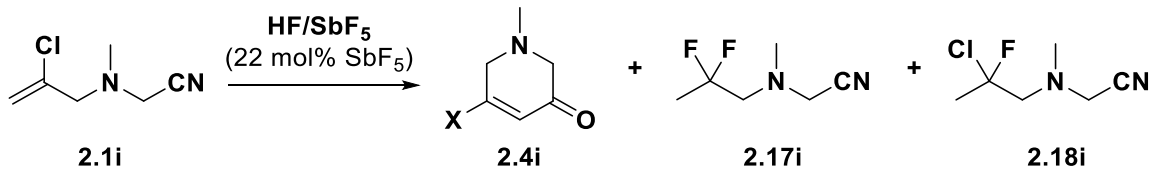


*Schéma 100 : Optimisation de la réaction sur la formation des produits **2.4i** et **2.4i'** (X = Cl, F)*

Tout d'abord, l'évolution de la proportion des produits a été observée en fonction du temps de réaction dans HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à 0 °C. A temps court (10 minutes), une majorité de produit cyclique fluoré **2.4i'** est formée avec un rendement de 45% après purification, le produit chloré **2.4i** est obtenu avec 20% de rendement (Tableau 20, entrée 1). Le produit difluoré **2.17i** est observé à hauteur de 15% dans le brut réactionnel. Le temps de la réaction a ensuite été augmenté progressivement jusqu'à 8 h. On peut voir une augmentation de la proportion du composé chloré **2.4i** au cours du temps au détriment du composé fluoré (Tableau 20, entrées 2-4). Une proportion constante (entre 10 et 20%) de produit difluoré est observé dans les bruts réactionnels. Un rendement de 59% en produit **2.4i** est obtenu après 5 h de réaction à 0 °C (Tableau 20, entrée 4).

[227] Liu, F.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Bachmann, C.; Frapper, G.; Zunino, F.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (5), 1460–1463.

Tableau 20 : Influence du temps de réaction (Conditions : HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), 0 °C)

Entrée	*Temps [h]*	*Produits (% RMN ^{1}H) Rdt [%]*		
		2.4i	**2.4i'**	**2.17i**
1	0,17	(30) 20	(55) 45	(15)
2	0,5	(33)	(44)	(23)
3	2	(60)	(26)	(14)
4	5	(76) 59	(14)	(10)
5	8	(68)	(22)	(10)

Par la suite, l'influence de la température a été étudiée de -40 à 0 °C dans le milieu HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) pendant 2 h de réaction (Tableau 21). A -40 °C, le composé chloré-fluoré **2.18i** est observé majoritairement dans le brut réactionnel avec 57%, en mélange avec 10% et 23 % de composés cycliques **2.4i** et **2.4i'** respectivement. En effet, à plus basse température, les liaisons carbone-halogène sont plus stables dans le milieu et plus particulièrement les liaisons carbone-fluor. L'équilibre entre l'alcène et la forme hydrofluorée est déplacé vers l'espèce fluorée. Ainsi, lorsque la température est augmentée jusqu'à 0 °C, le produit chloré-fluoré disparait en faveur des produits cycliques.

Tableau 21 : Influence de la température de réaction (Conditions : HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), 2 h)

Entrée	*Température [°C]*	*Produits (% RMN ^{1}H)*			
		2.4i	**2.4i'**	**2.17i**	**2.18i**
1	-40	10	23	0	57
2	-20	22	41	14	23
3	0	60	26	14	0

La réactivité du substrat **2.1i** peut être résumée par le mécanisme suivant (Schéma 101). L'amine est tout d'abord protonée dans le milieu superacide puis, à basse température, l'hydrofluoration de l'alcène permet d'obtenir l'espèce chlorée-fluorée qui peut conduire au produit difluoré après un échange chlore-fluor. Selon une autre voie, le superélectrophile ammonium-nitrilium $\mathbf{A_4}$ peut être formé par polyprotonation du substrat, favorisé à plus haute température (0 °C), et être piégé par l'alcène chloré de façon intramoléculaire. Cette réaction est favorisée par la formation d'un carbocation stabilisé (par l'effet stabilisant de l'atome de chlore).[228,229] Celui-ci peut être fluoré par les espèces fluorantes du milieu pour donner le produit **2.4i'** après hydrolyse basique ou une réaction de prototropie peut s'effectuer formant un ion iminium α,β-insaturé, formant l'espèce cyclique chloré.

[228] Olah, G. A.; Beal, D. A.; Westerman, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (10), 3387–3389.
[229] Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Rasul, G. *PNAS* **2013**, *110* (21), 8427–8430.

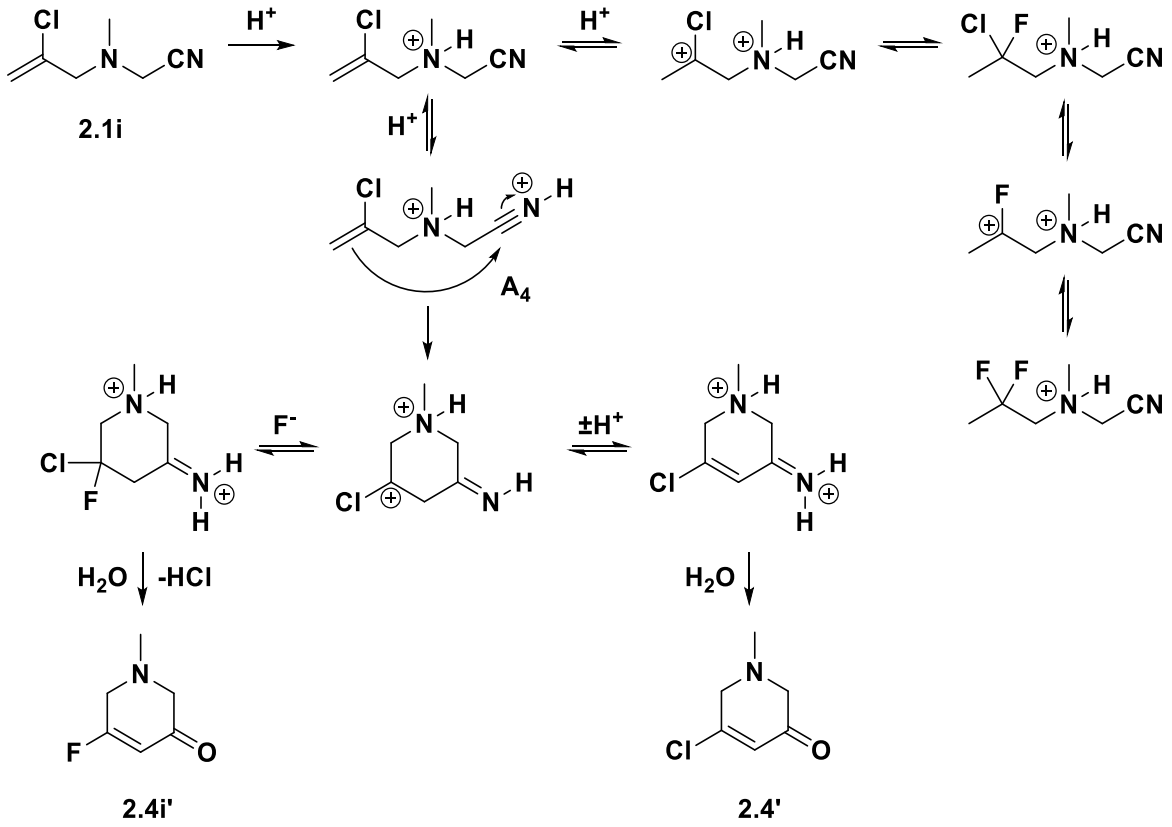
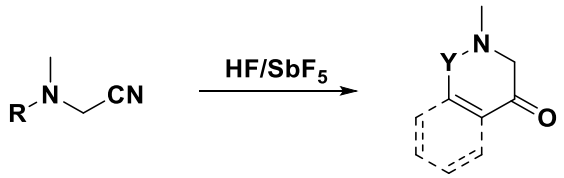


*Schéma 101 : Mécanisme proposé pour la réactivité de **2.1i***

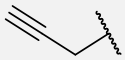
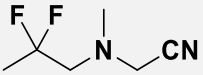
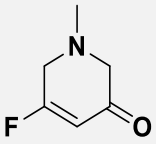
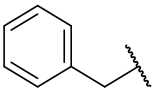
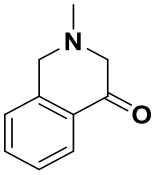
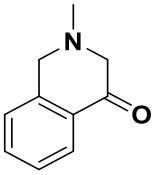
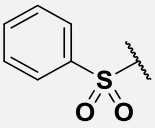
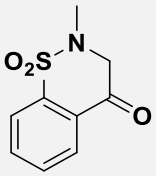
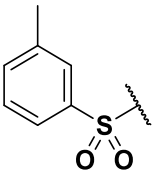
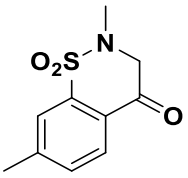
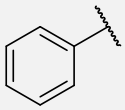
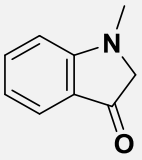
3.3.2. Modification de la nature du nucléophile

L'électrophilie de la fonction nitrile a été évaluée en faisant varier la nature du nucléophile intramoléculaire (Tableau 22). Lorsque le nucléophile est un alcyne **2.1l**, celui réagit dans le milieu pour conduire au composé difluoré **2.17i** sans formation de produit de cyclisation. Dans le cas où le nucléophile est un composé aromatique de type benzyle, le produit de cyclisation **2.4m** est obtenu en seulement 10 min de réaction avec une conversion totale (si R = allyle, conversion totale après 2 h de réaction). Et avec des sulfonamides (**2.1n** et **2.1p**) ou aniline **2.1q**, les substrats ne réagissent pas dans ces conditions, la fonction nitrile n'est pas suffisamment activée pour être attaquée par le nucléophile.

Tableau 22 : Applications sur des N-méthylaminonitriles N-substitués (Conditions : HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), 2 h, 0 °C)



2.1 **2.4**

Entrée	*Substrat*	*R*	*Produit obtenu Rdt[a] [%]*	*Produit attendu*
1	**2.1l**		 **2.17i** 14	
2	**2.1m**[b]		 **2.4m** 45	
3	**2.1n**		-[c]	
4	**2.1p**		-[c]	
5	**2.1q**		-[c]	

[a] rendement calculé après purification par flash-chromatographie ; [b] 10 min à 0 °C ; [c] substrat récupéré sans dégradations

4. Synthèse de pipéridinones insaturées chirales

4.1. Bibliographie : synthèse des 3-pipéridinones

Le cycle pipéridine est une structure omniprésente dans de nombreux alcaloïdes naturels[230] et dans des médicaments. Par conséquent, sa synthèse suscite beaucoup d'intérêt dans le cadre de la synthèse totale d'alcaloïdes. Parmi les dérivés de pipéridines, les 3-pipéridones sont des intermédiaires importants en raison de leur conversion facile en d'autres groupes fonctionnels en utilisant diverses méthodes pour la construction d'hétérocycles bioactifs.

Quatre méthodes de synthèse sont principalement utilisées pour la construction de ce motif (Schéma 102). La première est le réarrangement d'aza-Achmatowicz (voie A), permettant la préparation de 3-pipéridones avec un groupement hydroxyle en position 2. La seconde est la métathèse cyclisante (voie B), spécialement développée pour la synthèse de 3-hydroxypyridines. La troisième (voie C) est la réaction intramoléculaire de type Heck utilisant des éthers d'oxime, suivie d'une étape d'hydrolyse. La dernière méthode est une réaction de cycloaddition [4+2] de 3-azétidinones avec des alcynes catalysée par du nickel (voie D).

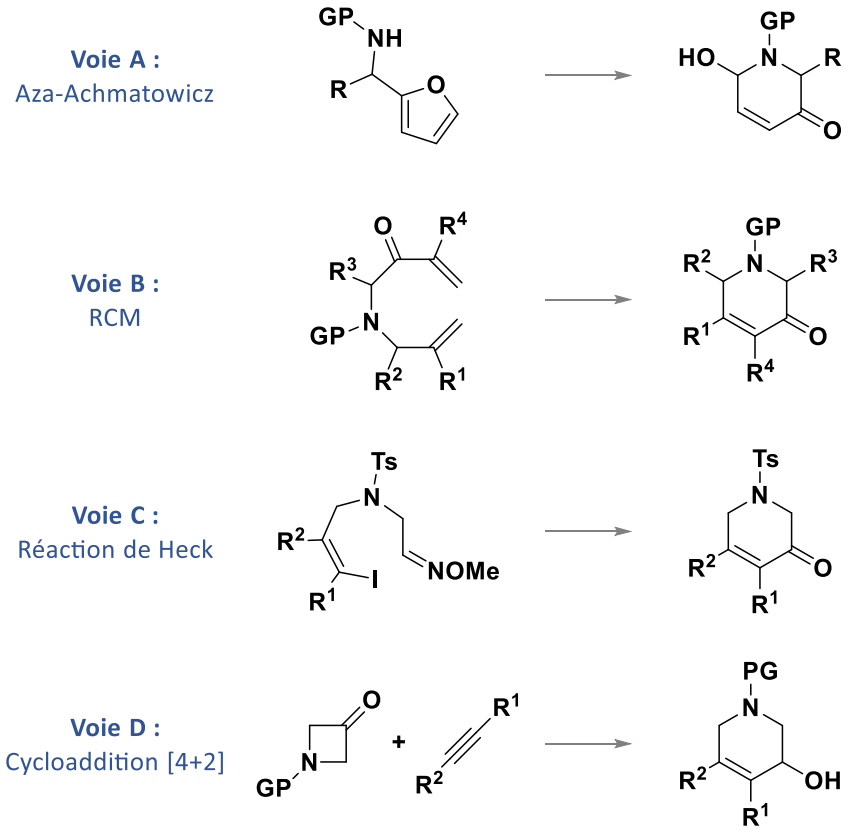


Schéma 102 : Voies de synthèse des 3-pipéridinones

[230] O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17* (5), 435–446.

4.1.1. Réarrangement oxydatif de type aza-Achmatowicz

La réaction connue sous le nom d'Achmatowicz permet la transformation d'alcools furfuryliques en acétals dihydropyranones substituées (pyranuloses). Cette réaction exploite les carbinols furan-2-yl comme substrats, qui subissent une expansion de cycle de type oxydatif pour fournir des 6-hydroxy-*2H*-pyran-2-(*3H*)-ones (Schéma 103).[231]

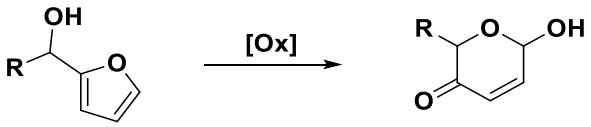


Schéma 103 : Réaction d'Achmatowicz

La méthode de synthèse développée initialement par Achmatowicz permet la conversion d'alcools furanyl en pyranones par réaction de dibrome dans du méthanol.[232] L'alcool furfurylique réagit avec du brome méthanolique ou du NBS pour former l'ion bromonium, qui est ensuite ouvert par du méthanol pour former un mélange cis/trans de l'acétal **283** relativement stable et donc isolable (Schéma 104). L'hydrolyse acide initie la formation de l'alcool cis-dicarbonyle, qui forme immédiatement l'hydroxypyranone **282** lors de la fermeture du cycle.

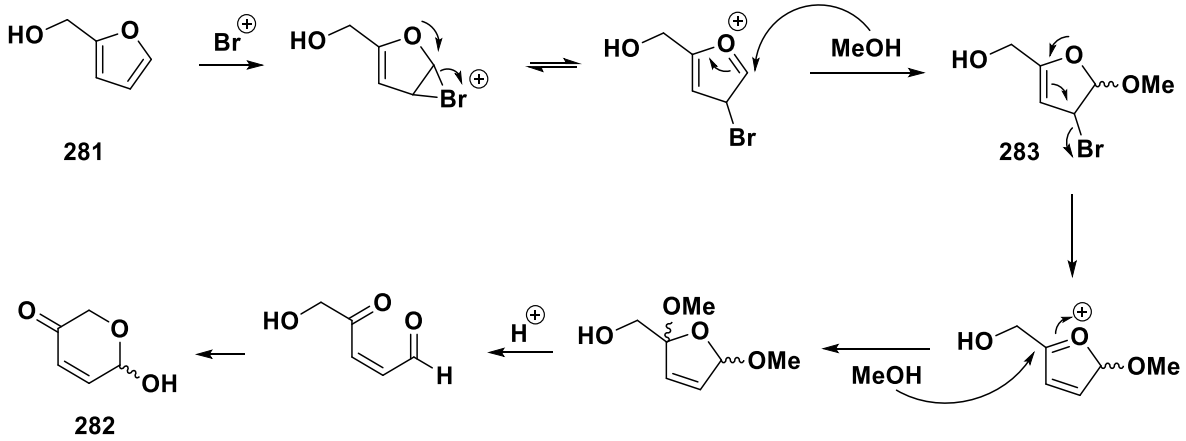


Schéma 104 : Mécanisme de la réaction Achmatowicz avec Br_2/MeOH

Peu de temps après, Lefebvre utilise l'acide *méta*-chloroperbenzoïque comme agent d'oxydation pour effectuer la même réaction.[233] L'agent d'oxydation permet d'époxyder le dérivé furfurylique **281** pour donner l'intermédiaire époxyde, qui s'ouvre instantanément pour former le céto-aldéhyde. Puis, la formation de l'hémiacétal conduit à la pyranone **282** (Schéma 105).

[231] Deska, J.; Thiel, D.; Gianolio, E. *Synthesis* **2015**, *47* (22), 3435–3450.
[232] Achmatowicz, O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1971**, *27* (10), 1973–1996.
[233] Lefebvre, Y. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13* (2), 133–136.

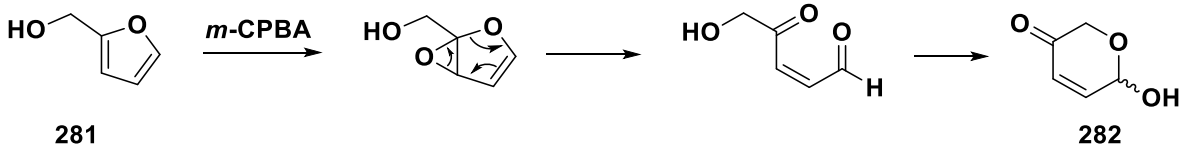


Schéma 105 : Mécanisme de la réaction Achmatowicz avec m-CPBA selon Lefebvre

Cette réaction est également apparue comme une méthode efficace pour la synthèse de pipéridones à partir d'α-furanylamines, connue sous le nom de « réaction aza-Achmatowicz » (Schéma 106).[234]

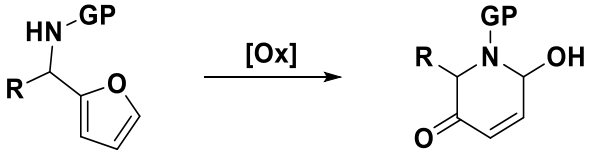


Schéma 106 : Réaction Aza-Achmatowicz

En 1955, Clauson-Kaas a décrit que l'oxydation anodique du furfurylamine **284** entraîne la formation de 3-hydroxypyridine **285** (Schéma 107).[235] Lors de cette réaction, la formation de l'intermédiaire cis-dicarbonylamine, l'analogue azoté de l'intermédiaire décrit par Achmatowicz, est postulé. Cependant, le produit de type aza-Achmatowicz semble être instable et est immédiatement aromatisé pour former la pyridine **285** finale.

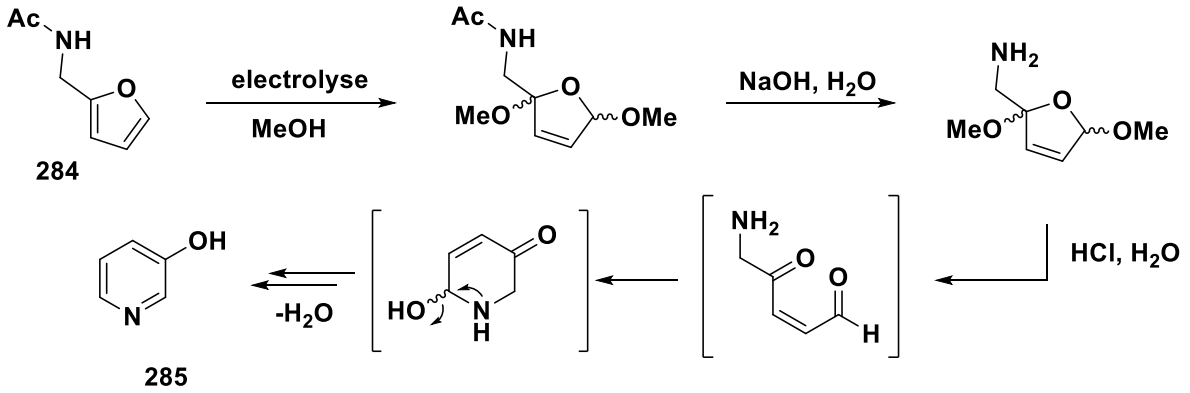


Schéma 107 : Synthèse de la pyridine selon Clauson-Kaas

En 1986, Ciufolini et Wood ont décrit une solution élégante pour contourner l'aromatisation du produit aza-Achmatowicz par hydrogénation des intermédiaires bis-méthyléther relativement stables **286** (Schéma 108).[236] L'hydrolyse du tétrahydrofurane résultant avec de l'acide triflique a donné les pipéridinones bicycliques **287** comme produits stables. En ayant établi une méthode pour la synthèse des pipéridinones à partir des α-furanylamines, l'article de Ciufolini et Wood est aujourd'hui considéré comme le premier exemple de réaction d'aza-Achmatowicz, bien qu'une procédure en trois étapes soit nécessaire pour obtenir les pipéridinones désirées.

[234] van der Pijl, F.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4811–4829.
[235] Clauson-Kaas, N.; Elming, N.; Tyle, Z.; Caglieris, A. *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 1–8.
[236] Ciufolini, M. A.; Wood, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (42), 5085–5088.

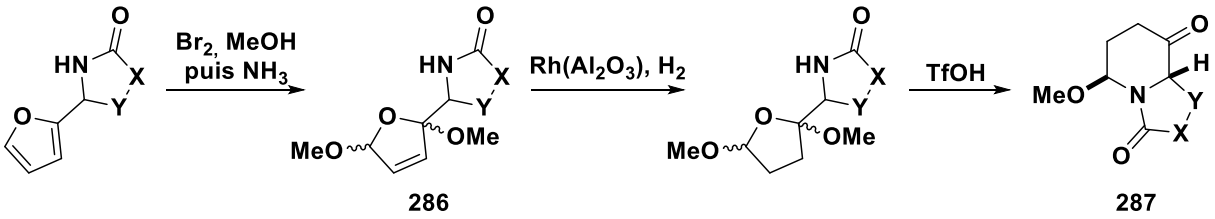


Schéma 108 : Synthèse aza-Achmatowicz en trois étapes de Ciufolini et Wood

Au cours de leurs travaux sur la résolution cinétique des α-furanylamines *N*-tosylées racémiques en utilisant la réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless, Zhou *et al.* ont montré que lorsque le furane **288** réagi dans les conditions de Lefebvre (*i.e. m*-CPBA dans CH_2Cl_2), la pipéridinone **289** correspondante est obtenue directement sous la forme d'un produit stable qui a pu être purifié par chromatographie sur gel de silice (Schéma 109).[237] De plus, le composé **289** a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréomère 2,6-cis.

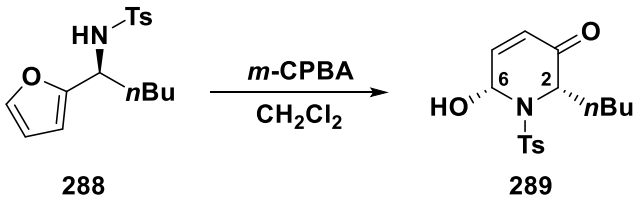


Schéma 109 : Réaction aza-Achmatowicz de N-tosyl α-furanylamines avec m-CPBA

Les pipéridinones issues de la réaction d'aza-Achmatowicz possèdent de multiples groupements fonctionnels qui permettent d'effectuer des modifications structurelles à souhait, ce qui rend la réaction utile pour la synthèse de différents types d'alcaloïdes. Par exemple, les produits aza-Achmatowicz sont des précurseurs directs de 3-hydroxypipéridines. L'intérêt de cette plateforme est souligné par le grand nombre de synthèses totales de produits naturels comportant ce motif, décrites dans une revue de Rutjes.[238] Avec plusieurs autres approches, la réaction d'aza-Achmatowicz offre une voie rapide aux 3-hydroxypipéridines.

La première synthèse totale d'un produit naturel utilisant la réaction d'aza-Achmatowicz a été publiée par le groupe de Ciufolini en 1989,[239] ils ont décrit la synthèse totale de (+)-désoxoprosopinine. La réaction d'aza-Achmatowicz a également été appliquée à plusieurs reprises dans les synthèses totales d'indolizidine, par exemple. Les composés de cette famille d'alcaloïdes ont un fragment 1-aza-bicyclo[4.3.0]nonane accessible par la réaction d'aza-Achmatowicz. Cela a été exercé par Shimizu dans la synthèse totale de l'indrizidine 223AB, un diastéréomère de l'indolizidine naturelle 223AB.[240]

En plus des synthèses de 3-hydroxypipéridines et d'indolizidines, la réaction d'aza-Achmatowicz a été très utilisée pour la synthèse d'iminosucres tels que les diastéréomères naturels de la 1-

[237] Zhou, W.-S.; Lu, Z.-H.; Wang, Z.-M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (11), 1467–1470.
[238] Wijdeven, M. A.; Willemsen, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010* (15), 2831–2844.
[239] Ciufolini, M. A.; Hermann, C. W.; Whitmire, K. H.; Byrne, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (9), 3473–3475.
[240] Koriyama, Y.; Nozawa, A.; Hayakawa, R.; Shimizu, M. *Tetrahedron* **2002**, *58* (47), 9621–9628.

désoxynojirimycine. Les groupes de Zhou[241] et O'Doherty[242] ont tous les deux rapporté une synthèse totale de (-)-1-désoxymannonojirimycine dans lesquelles la réaction d'aza-Achmatowicz a joué un rôle crucial.

4.1.2. Synthèse par réaction de métathèse cyclisante (RCM)

La métathèse cyclisante d'oléfines (RCM) est l'une des réactions les plus utilisées pour former des doubles liaisons carbone-carbone dans les composés cycliques. La synthèse de composés aromatiques hétérocycliques à six chaînons utilisant la RCM a fait l'objet d'un grand nombre d'études. Mais certaines méthodes passent par l'intermédiaire de pipéridones pour la synthèse de cycles pyrimidiques substituées.

En 2009, Donohoe a démontré la capacité d'utiliser la RCM pour accéder à des hétérocycles azotés aromatiques de types pyridines et pyridazines (Schéma 110).[243] La compatibilité d'une large gamme de groupements fonctionnels avec cette séquence a été montrée, et la possibilité de fonctionnaliser les composés avant et après la réaction de métathèse a également été exploitée. En particulier, des sulfonamides allyliques **290** sont utilisées pour synthétiser des 3-hydroxypyridines. La réaction de métathèse cyclisante avec le catalyseur Hoveyda-Grubbs II permet d'obtenir le composé 3-pipéridinone **291** à partir de l'amine allylique. Les 3-hydroxypyridines sont obtenues après aromatisation du cycle en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU), suivi de la formation *in situ* du triflate de pyridyle. Cette voie de synthèse de pyridines a également permis d'introduire des substituants sur le système hétérocyclique.

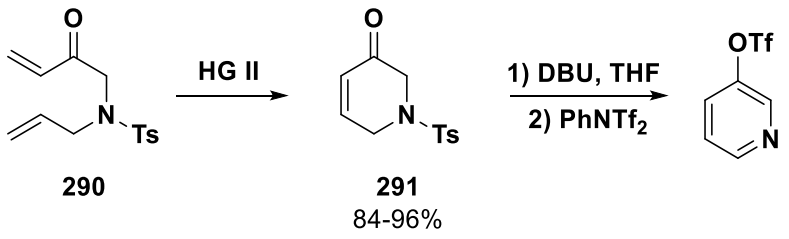


Schéma 110 : Synthèse de pipéridones insaturées par Donohoe

De façon concomitante, une méthode de synthèse de 3-hydroxypyridines substituées à partir d'amines allyliques impliquant une étape de RCM pour donner des 3-pipéridones suivie d'une étape d'élimination a été proposée par Yoshida.[244]

En 2007, le groupe de J. Cossy a développé une méthode de synthèse de 3-oxoazacycloalk-4-ènes par réaction de métathèse cyclisante.[245] Ainsi, une voie générale de synthèse a été mise au point à partir

[241] Zhou, W.-S.; Lu, Z.-H.; Xu, Y.-M.; Liao, L.-X.; Wang, Z.-M. *Tetrahedron* **1999**, *55* (41), 11959–11983.
[242] Haukaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3* (3), 401–404.
[243] Donohoe, T. J.; Fishlock, L. P.; Basutto, J. A.; Bower, J. F.; Procopiou, P. A.; Thompson, A. L. *Chem. Commun.* **2009**, 3008–3010.
[244] Yoshida, K.; Kawagoe, F.; Hayashi, K.; Horiuchi, S.; Imamoto, T.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2009**, *11* (3), 515–518.
[245] Taillier, C.; Hameury, T.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2007**, *63* (21), 4472–4490.

d'une large gamme d'α-alcoxy- et α-amino-énones acycliques à partir d'alcools ω-insaturés et d'amines ω-insaturées en passant par des phosphoranes stabilisés (Schéma 111).

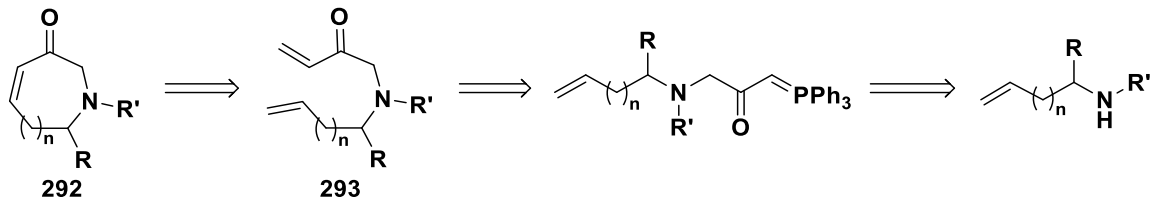


Schéma 111 : Développement d'une synthèse de 3-oxoazacycloalk-4-enes par Cossy

Les substrats azotés en présence de catalyseurs de Grubbs II ([Ru]-II) dans du dichlorométhane conduisent aux 3-oxoazacyclohex-4-ènes **292** (R = H ; R' = Ts, Boc ; n = 0) avec de bons rendements (65-80%). D'excellents rendements en série tétrahydroazépinones (R = H, Ph ; R' = Ts, Boc, Cbz ; n = 1), supérieurs à 90%, ont été obtenus après la réaction de métathèse sur les α-amino-énones **293**. La réaction de RCM est possible seulement si l'atome d'azote est substitué par un groupement électro-attracteur comme dans les carbamates ou les sulfonamides. Dans le cas d'une amine, le catalyseur serait désactivé par coordination de l'azote sur le ruthénium.[246]

En 2008, le motif pipéridone a été utilisé dans la synthèse totale de l'(-)-haouamine A (Schéma 112) par Fürstner et Ackerstaff en utilisant une étape de métathèse cyclisante catalysée au ruthénium.[247]

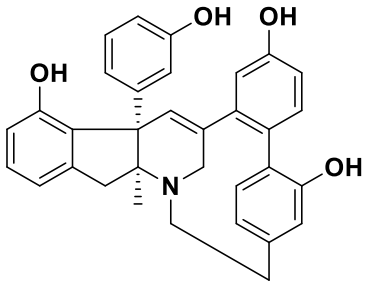


Schéma 112 : Haouamine A

La synthèse de ce métabolite avait été développée par Rawal en utilisant la 3-hydroxypipéridine comme substrat.[248] La pipéridone insaturée **295** est formée par oxydation de la 3-pipéridone **294** avec l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) dans le DMSO avec 90% de rendement. Cette méthode d'oxydation à partir de cétone a été développée par Nicolaou *et al.* pour conduire à des cétones α,β-insaturées (Schéma 113).[249]

[246] Compain, P.; Hazelard, D. In *Synthesis of Heterocycles by Metathesis Reactions*; Prunet, J., Ed.; Switzerland, **2014**; Vol. 47, pp 111–154.
[247] Fürstner, A.; Ackerstaff, J. *Chem. Commun.* **2008**, 2870–2872.
[248] Smith, N. D.; Hayashida, J.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, *7* (20), 4309–4312.
[249] Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (31), 7596–7597.

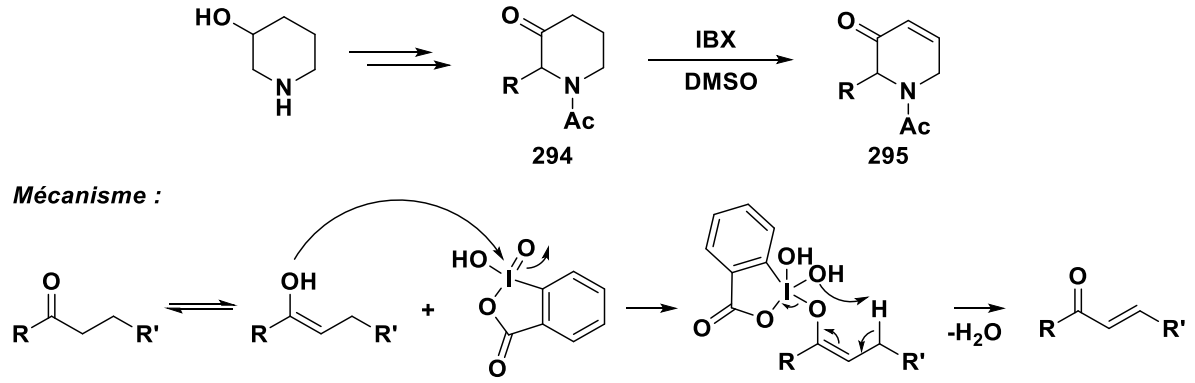


Schéma 113 : Synthèse de pipéridones insaturées par oxydation

4.1.3. Réaction de Heck intramoléculaire

Les 3-pipéridones insaturées ont pu être synthétisées par un couplage pallado-catalysé de type Heck.[250] La réaction de Heck à partir de l'oxime **296** portant un iodure de vinyle permet la construction rapide de l'oxime hétérocyclique (Schéma 114). Celui-ci peut être hydrolysé en milieu acide pour conduire à la pipéridone insaturée **297**. La réaction de Heck est catalysée par un complexe de palladium(II) (10 mol%) avec de l'oxyde d'argent(I) et une base dans le toluène à reflux. Suivant les groupements alkyles sur l'alcène, les rendements oscillent entre 40 et 86%. Cette découverte a démontré que l'intermédiaire vinylpalladium(II) est capable de subir l'insertion de la liaison C=N et élargit la réaction de Heck aux dérivés de type oxime.

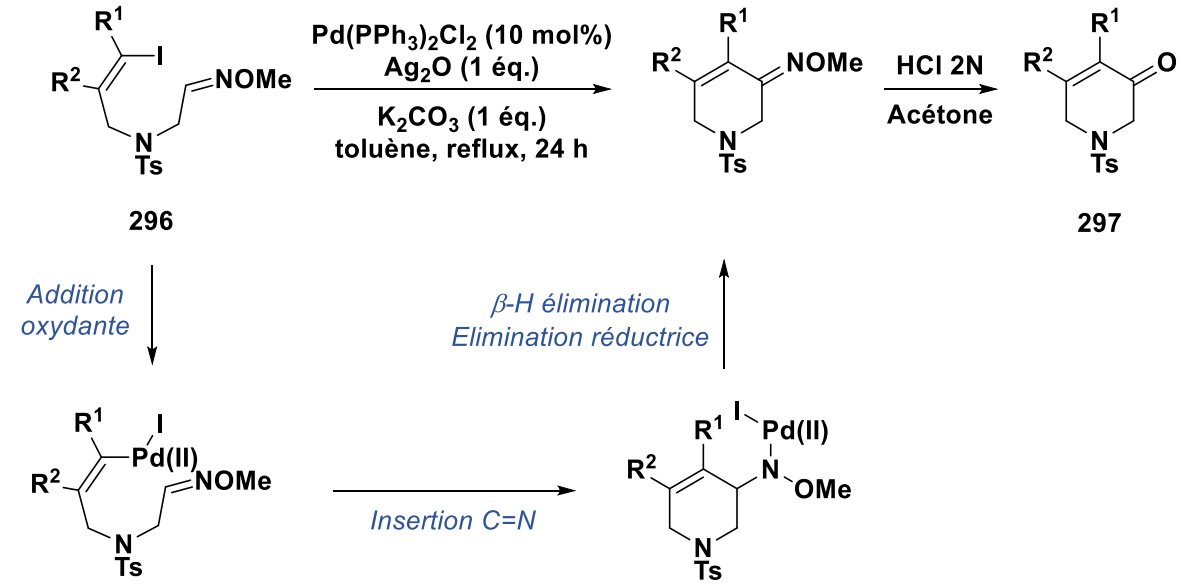


Schéma 114 : Synthèse de 3-pipéridones insaturées par un couplage de Heck

4.1.4. Réactions de cyclo-additions

En 2012, la synthèse de déshydropipéridinones chirales **299** par cycloaddition [4+2] à partir d'α-aminoacides et d'alcynes *via* des azétidin-3-ones **298** est rapportée par le groupe de Murakami

[250] Liu, H.; Wang, L.; Tong, X. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (44), 12206–12208.

(Schéma 115).[251] Au même moment, Aissa[252] et Louie[253] rapportent de manières indépendantes la même réaction catalysée au nickel mais conduisant à des 3-pipéridones insaturées achirales en utilisant des azétidin-3-ones non-substitués.

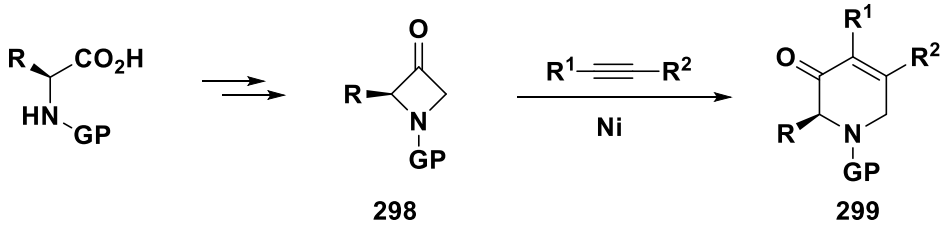


Schéma 115 : Synthèse de 3-pipéridones par cycloaddition [4+2]

L'ensemble de ces exemples montre que la synthèse du motif pipéridinones a fait l'objet de beaucoup d'intérets ces dernières années du fait de sa présence dans des molécules naturelles. Ainsi, en utilisant des α-aminonitriles chiraux comme précurseurs, nous pourrions étendre les possibilités de synthèse des pipéridiones insaturées chirales à partir d'acides aminés.

4.2. Synthèses multi-étapes d'α-aminonitriles chiraux

Dans le but d'obtenir des α-aminonitriles chiraux *N*-allylés, une voie de synthèse en six étapes a été mise au point à partir des dérivés linéaires des acides aminés (Schéma 116, voir partie expérimentale). Nous avons choisi d'utiliser les acides aminés comme composés de départ puisqu'ils permettent d'accéder à une large librairie de composés avec des centres asymétriques différents. La synthèse débute avec la protection de l'amine de l'acide aminé correspondant sous la forme d'un amide avec de l'anhydride trifluoroacétique dans du dichlorométhane. L'acide carboxylique est transformé en amide par activation du carbonyle sous la forme d'un anhydre mixte puis substitué par de l'ammoniaque. L'amide obtenu est ensuite déshydraté en présence de trichlorotriazine (TCT) dans du diméthylformamide pour conduire au nitrile correspondant. L'amide est alkylé avec du iodométhane en présence d'hydrure de sodium. Puis le groupement protecteur est déprotégé en milieu basique (K_2CO_3, H_2O/MeOH) pour obtenir l'amine secondaire, qui est alkylée avec du bromure d'allyle dans de l'acétonitrile pour conduire aux aminonitriles linéaires **2.19a**.

[251] Ishida, N.; Yuhki, T.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (15), 3898–3901.
[252] Ho, K. Y. T.; Aïssa, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (12), 3486–3489.
[253] Kumar, P.; Louie, J. *Org. Lett.* **2012**, *14* (8), 2026–2029.

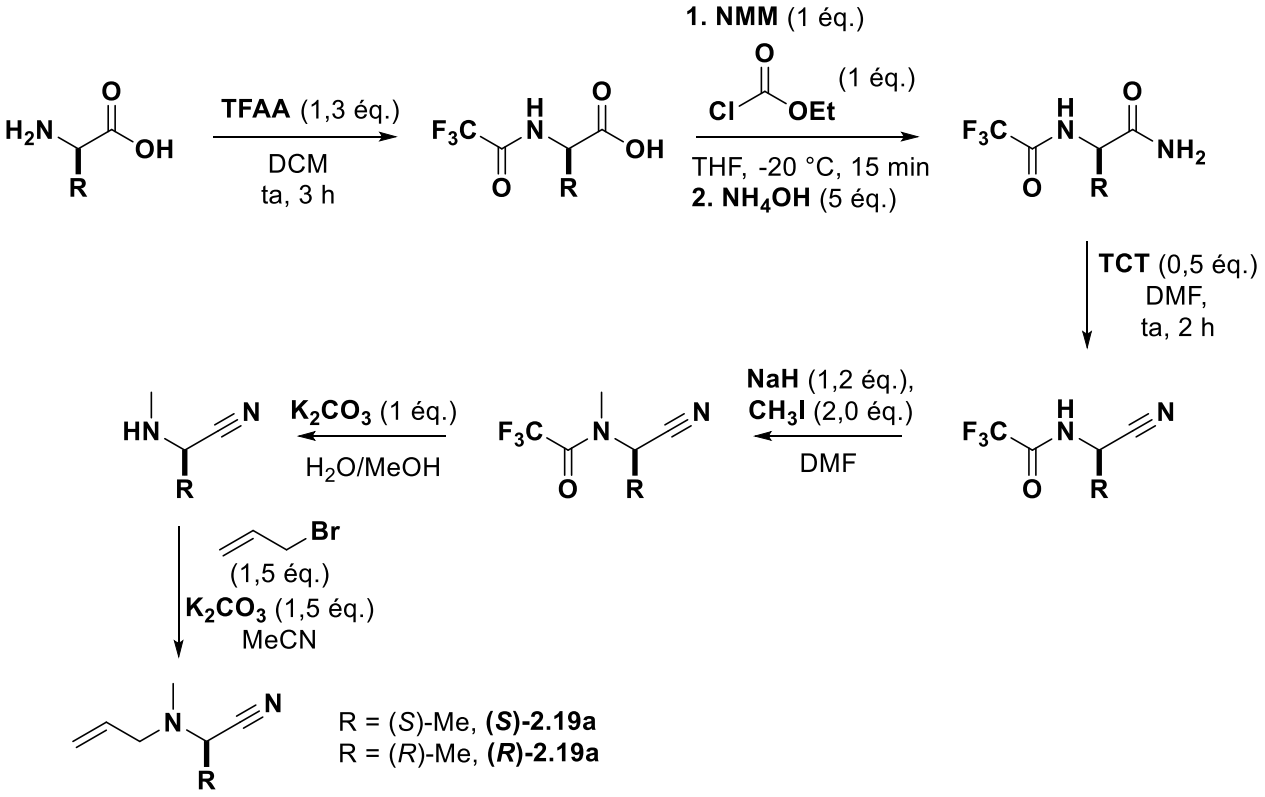


Schéma 116 : Synthèse multi-étapes d'α-aminonitriles chiraux linéaires

Les aminonitriles dérivés de la proline ont été synthétisés en trois étapes à partir des acides aminés correspondants (Schéma 117, voir partie expérimentale). L'amine est protégée sous la forme de carbamate avec du Boc_2O et NaOH dans un mélange eau/dioxane puis l'acide carboxylique est converti en nitrile selon la même méthode vue précédemment. L'amine est déprotégée avec de l'acide trifluoroacétique et alkylée avec du bromure d'allyle pour conduire à l'aminonitrile cyclique insaturé **2.19b** (*S* et *R*).

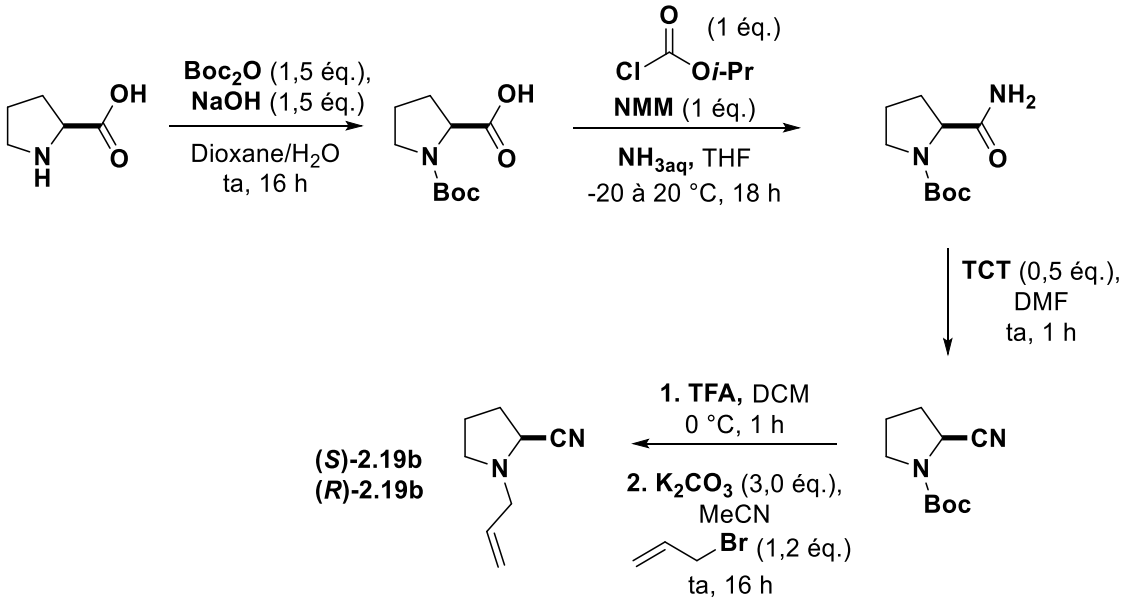


*Schéma 117 : Synthèse multi-étapes des aminonitriles cycliques **2.19b***

La pureté optique des α-aminonitriles chiraux obtenus a été vérifiée par HPLC chirale (voir partie expérimentale) et les rendements obtenus sont présentés dans le Tableau 23.

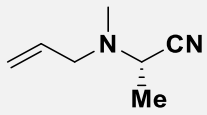
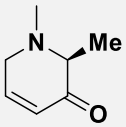
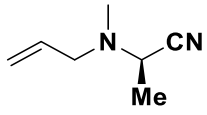
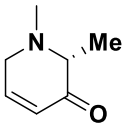
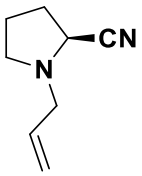
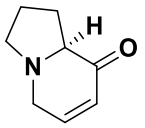
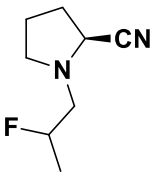
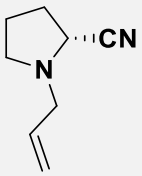
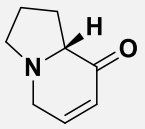
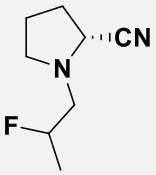
Tableau 23 : Rendement et pureté optique des aminonitriles chiraux synthètisés

Composé	*Rendement total [%]*	*Excès énantiomérique [%]*
(*S*)-2.19a ((*S*)-alanine)	18	99
(*R*)-2.19a ((*R*)-alanine)	22	99
(*S*)-2.19b ((*S*)-proline)	27	98
(*R*)-2.19b ((*R*)-proline)	23	98

4.3. Résultats de cyclisation

Les substrats synthétisés sont ensuite testés dans les conditions de cyclisation (HF/SbF_5, 22 mol% SbF_5, 0 °C, 2 h) (Tableau 24). Ainsi, à partir des substrats dérivés de l'alanine **(*S*)-2.19a** et **(*R*)-2.19a**, les pipéridinones insaturées correspondantes **(*S*)-2.20a** et **(*R*)-2.20a** sont obtenues avec des rendements de 40% et 26% respectivement, avec une conversion totale du substrat. Les aminonitriles synthétisés à partir des *L* et *D*-proline **2.19b** ont été testés dans le milieu superacide. Après 2 h de réaction, la conversion du substrat en pipéridinone n'est pas totale, les produits cycliques sont obtenus en mélange avec les composés hydrofluorés **(*S*)-2.21b** et **(*R*)-2.21b** avec 40% de rendement environ. Les pipéridinones chirales **(*S*)-2.20b** et **(*R*)-2.20b** sont isolées avec 8% et 20% de rendement respectivement. Même après 16 h de réaction à 0 °C, le pourcentage de conversion en pipéridinone insaturée reste identique.

Tableau 24 : Résultats de cyclisation à partir d'α-aminonitriles chiraux

Entrée	*Substrat*	*Produit obtenu*	*Rendement [%]*	*Pureté optique*
1	 **(*S*)-2.19a**	 **(*S*)-2.20a**	40	98% e.e.
2	 **(*R*)-2.19a**	 **(*R*)-2.20a**	26	98% e.e.
3	 **(*S*)-2.19b**	 **(*S*)-2.20b**	8	97% e.e.
		 **(*S*)-2.21b**	40	98% e.e. 0% e.d.
4	 **(*R*)-2.19b**	 **(*R*)-2.20b**	20	97% e.e.
		 **(*R*)-2.21b**	41	98% e.e. 0% e.d.

Bien que la réaction montre une limite vis-à-vis des substrats compatibles et que les rendements obtenus soient modestes, cette méthode permet d'accéder à des pipéridin-3-ones chirales inédites, en particulier par la présence d'un centre asymétrique contrôlée entre les fonctions amine et carbonyle.

5. Conclusion

Pour conclure sur cette partie, en exploitant la capacité de stabiliser des espèces cationiques « instables » en milieu superacide, l'existence possible de dications ammonium-nitrilium a été mise en évidence par analyse spectroscopique RMN *in situ* et par analyse DRX de cristaux obtenus dans ces conditions. L'exploitation du caractère superélectrophile de ces dications pour la synthèse directe de pipéridin-3-ones insaturées (chirales) a été explorée, offrant une nouvelle voie de synthèse possible pour ces molécules plateformes d'intérêt.

CHAPITRE 3 :

Activation C-H par transfert d'hydrure et cyclisation en milieu superacide

Dans le cadre de travaux réalisés précédemment au laboratoire, la fonctionnalisation de liaison C(sp^3)-H de certains substrats aliphatiques fonctionnels a été réalisée. Ces différentes réactions font appel à l'activation ionique de liaisons C-H à l'aide de superélectrophiles. Ces fonctionnalisations ioniques intra ou intermoléculaires ouvrent de nouvelles perspectives intéressantes en termes de construction moléculaire et nous ont invité à explorer une nouvelle stratégie d'activation C-H par transfert d'hydrure en milieu superacide. Ces quelques résultats rapportés dans la prochaine partie ont permis d'initier le travail exploratoire réalisé dans ce troisième chapitre.

1. Réactions d'activation C-H et transfert d'hydrure : concept et généralités

Jusqu'ici, les méthodes de synthèse à base de métaux utilisaient l'interconversion de groupements fonctionnels préexistants, par exemple, les réactions de couplage croisé catalysées par le palladium. La mise en place de ces groupes fonctionnels nécessite un certain nombre d'étapes, au cours desquelles des sous-produits indésirables sont malheureusement générés. En revanche, une approche nettement plus performante, plus économe en atomes et économiquement plus attractive est la fonctionnalisation directe de liaisons C-H inertes. De ce fait, il est possible d'éviter de longues suites synthétiques, tout en réduisant considérablement la quantité de sous-produits (Schéma 118).

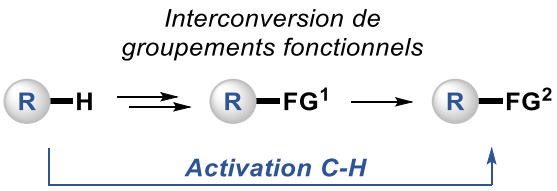


Schéma 118 : Interconversion de groupements fonctionnels vs. activation de liaison C-H

Ainsi, la fonctionnalisation directe de liaisons C-H inertes est l'un des domaines de recherche en très forte expansion en synthèse organique. La modification directe de liaisons C-H, qui sont omniprésentes dans les composés organiques, sans pré-activation, permet de répondre à la demande de durabilité environnementale et d'économie atomique. Un certain nombre d'efforts ont été consacrés à la synthèse de molécules complexes et biologiquement actives *via* la fonctionnalisation de liaisons C-H afin d'éviter des synthèses fastidieuses.[254] En particulier, le développement de nouvelles stratégies sélectives pour la fonctionnalisation des liaisons C(sp^3)-H est devenue importante dans ce domaine difficile. [255,256]

1.1. Activation de liaisons C-H métallo-catalysée

Développer au cours des dernières décennies, les réactions d'activation de liaisons C-H catalysées par un métal de transition constituent jusqu'à présent l'outil le plus efficace. La grande majorité des fonctionnalisations C-H ont été réalisées en exploitant le pouvoir catalytique de métaux de transition,

[254] Abrams, D. J.; Provencher, P. A.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (23), 8925–8967.
[255] Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312* (5770), 67–72.
[256] Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391–393.

tels que le palladium, l'iridium, le rhodium et le ruthénium. La catalyse au palladium domine ce domaine de recherche pour la formation de diverses liaisons chimiques entre deux nucléophiles.

Dans les réactions de fonctionnalisation C-H catalysées par un métal de transition, des espèces de type C-M (où M = Pd, Rh, Ru, etc.) se forment, servant d'intermédiaires clés dans les réactions de couplage décrites.[257]

Malheureusement, ces métaux de transition nobles ne sont pas seulement coûteux, mais également toxiques. En effet, la présence de métaux traces dans les médicaments et les produits phytosanitaires commercialisés constitue un défi important en termes d'application pour les chimistes. D'autre part, l'abondance sur Terre des métaux de transition du groupe 3d permet le développement de méthodes utilisant des métaux moins toxiques. À cette fin, des progrès considérables ont été accomplis récemment avec ces métaux de transitions.[258]

1.2. Transfert d'hydrogène intramoléculaire (HAT) radicalaire

La fonctionnalisation C-H induite par des radicaux, bien qu'elle ait été découverte plus tôt, a joué un rôle moins important dans la progression de la fonctionnalisation C-H sélective.[259] Cela est quelque peu surprenant étant donné que le transfert intramoléculaire d'atome d'hydrogène (HAT) d'une position C-H à un radical est généralement sélectif et exergonique. Cette dernière caractéristique suggère que ces processus pourraient être favorisés dans des conditions de réaction plus douces que leurs analogues catalysés par un métal.

La stratégie générale de fonctionnalisation « à distance » de liaison C-H par HAT peut être divisée en quatre composants principaux (Schéma 119). Les caractéristiques mécanistiques identiques à toutes les réactions HAT intramoléculaires sont : (1) la génération d'un précurseur de radical, (2) l'initiation du radical, (3) la réaction de HAT régiosélective et (4) le piégeage du radical.

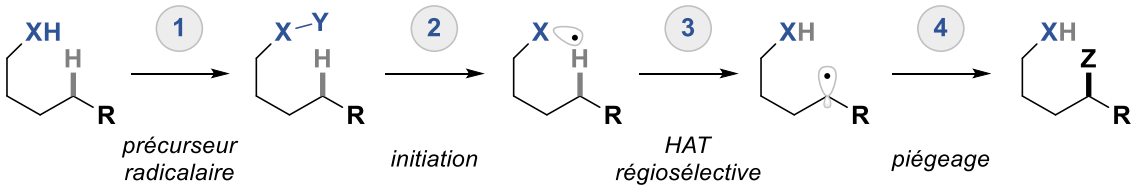


Schéma 119 : Étapes fondamentales pour le transfert d'atome d'hydrogène intramoléculaire

La première étape dans l'amorçage d'une réaction HAT intramoléculaire est la formation d'un précurseur à deux électrons qui permettra l'accès à l'intermédiaire clé à un électron. La forme la plus courante d'initiation de HAT provient de radicaux sur les atomes d'azote, oxygène ou carbone.[260] Par exemple, les radicaux azotés sont généralement obtenus par une réduction à transfert mono-électronique ou l'homolyse d'une liaison N-X faible (X est un halogénure ou un nucléofuge de type N_2).

[257] Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (3), 1780–1824.
[258] Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (4), 2192–2452.
[259] Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (13), 9016–9085.
[260] Taniguchi, T. *Synthesis* **2017**, *49* (16), 3511–3534.

De même, les radicaux oxygénés sont généralement accessibles par homolyse d'une faible liaison O-X (ou par photo-excitation d'un carbonyle). Enfin, les radicaux carbonés (alkyle, aryle, vinyle) sont accessibles à partir de précurseurs de type C-X avec une faible énergie de liaison. L'étape suivante est la génération de l'intermédiaire radicalaire. Les stratégies classiques utilisaient des acides forts, des températures élevées, des peroxydes instables ou une lumière UV de haute énergie. Plus récemment, des métaux abondants tels que Fe, Cu ou Ni, des réactifs à base d'iode hypervalent et des catalyseurs photo-redox permettent de conduire à des radicaux dans des conditions plus douces. Malgré la nature rapide et exergonique de la réaction de transfert, l'abstraction d'hydrogène radicalaire se produit fréquemment avec une régiosélectivité δ. Ainsi, le transfert 1,5 est le plus courant grâce à un état de transition cyclique pré-organisé à six chaînons, avec une géométrie presque linéaire X-H-C.[261] Enfin, le piégeage du radical final peut s'effectuer avec une grande variété de composés : des radicaux ($X^{\bullet}$, $NO^{\bullet}$, $ON^{\bullet}$), diverses molécules appropriées de type N-X, Si-X, Sn-H, Sn-allyle, des sels métalliques (CuX, CuSCN, CuN_3) et des systèmes π (alcènes, arènes).

Dans ce domaine, les radicaux azotés jouent un rôle important, à côté des radicaux oxygénés et carbonés.[262] Historiquement, ces radicaux ont été les premiers utilisés pour initier le transfert d'un atome d'hydrogène à distance. Le premier exemple de fonctionnalisation sélective de liaison C-H *via* une réaction HAT a été rapporté par Hofmann en 1883 (Schéma 120). Cette réaction radicalaire centrée sur l'atome d'azote, connue sous le nom de réaction de Hofmann-Löffler-Freytag (HLF), découle de l'homolyse photolytique d'une liaison N-haloamine cationique. Le radical cation aminium résultant est suffisamment polarisé pour permettre l'abstraction d'un atome d'hydrogène du carbone en position δ, produisant un nouveau radical carboné. La sélectivité de ce HAT 1,5 est régie par un état de transition semblable à une forme chaise. Le radical C-δ qui s'ensuit est ensuite piégé par recombinaison avec un $X^{\bullet}$ (ou N-X) pour générer un halogénure en position δ, qui est ensuite déplacé *via* une cyclisation induite par une base. Cette stratégie d'accès aux pyrrolidines **302** directement à partir d'amines **300** *via* l'amination de liaison C-H δ a permis la synthèse simplifiée de plusieurs produits naturels et de leurs dérivés.

[261] Čeković, Ž. *Tetrahedron* **2003**, *59* (41), 8073–8090.
[262] Stateman, L.; Nakafuku, K.; Nagib, D. *Synthesis* **2018**, *50* (08), 1569–1586.

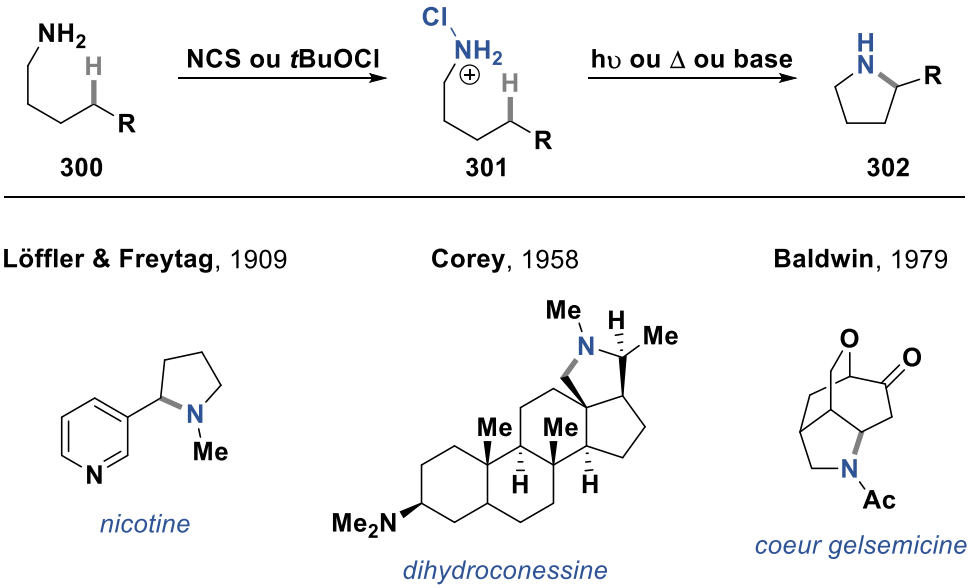


Schéma 120 : Réaction de Hofmann-Löffler-Freytag avec des exemples d'applications

En 1985, près d'un siècle plus tard, Suárez et ses collaborateurs ont contourné la nécessité de préformer la *N*-haloamine en générant *in situ* une espèce de type N-I **304** (Schéma 121).[263] En utilisant du diode et un oxydant à l'iode hypervalent ($PhI(OAc)_2$), l'intermédiaire N-I **304** est généré et la faible liaison N-I qui en résulte est homolysée par excitation lumineuse pour générer le radical électrophile. Le besoin de milieux acides est évité par l'utilisation de groupements protecteurs déficients en électrons (NO_2, CN) pour polariser le radical azoté. Grâce à cette méthode modifiée de la réaction HLF, une série de pyrrolidines **306** a été synthétisée, notamment des dérivés de stéroïdes.

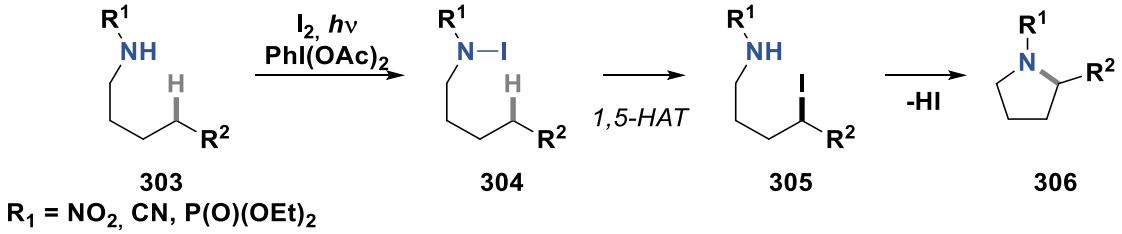


Schéma 121 : Amination δ de liaison C-H par formation et homolyse in situ de N-I

En 2015, les groupes de Herrera[264] et de Muñiz[265] ont exploré séparément d'autres modifications de la réaction HLF pour la synthèse de pyrrolidines tosylées **309** (Schéma 122). Alors que la réaction HLF développée par Suárez permet l'amination efficace de liaisons C-H faibles (benzylique, tertiaire, α-oxy), Herrera a étudié la réaction 1,5-HAT à partir de liaisons C-H primaires. La solution implique l'ajout lent de l'oxydant $PhI(OAc)_2$ dans le milieu réactionnel afin d'éviter des produits secondaires suroxydés, en faveur de la réactivité souhaitée. En variante, une réactivité divergente pour accéder aux lactames a

[263] de Armas, P.; Carrau, R.; Concepción, J. I.; Francisco, C. G.; Hernández, R.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (20), 2493–2496.
[264] Paz, N. R.; Rodríguez-Sosa, D.; Valdés, H.; Marticorena, R.; Melián, D.; Copano, M. B.; González, C. C.; Herrera, A. J. *Org. Lett.* **2015**, *17* (10), 2370–2373.
[265] Martínez, C.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (28), 8287–8291.

été obtenue en faisant une lente addition de I_2, fournissant à la place un large panel de pyrrolidine-2-ones.

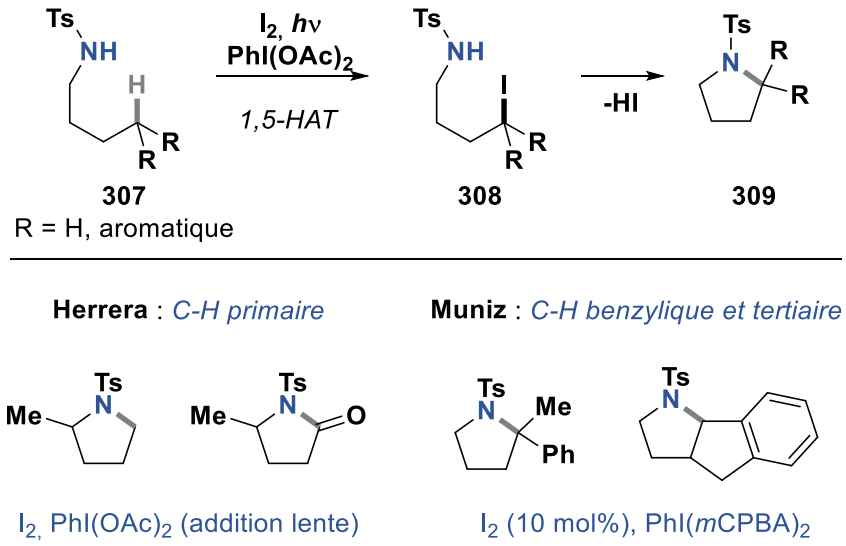


Schéma 122 : Améliorations de l'amination δ C-H de Suarez

Le groupe de Muñiz a proposé une variante catalytique de la réaction de Suárez, en utilisant 10 mol% de I_2 et un oxydant d'iode hypervalent adapté. Ceci représente la première réaction catalytique de HLF. Son utilisation est optimale pour l'activation des liaisons C-H benzyliques et tertiaires.

Un excès de I_2 peut générer des produits secondaires oxydés indésirables, conduisant à de mauvais rendements en produits cycliques dans le cas d'activation de liaisons C-H secondaires. En 2016, le groupe de Nagib a présenté une solution qui évite l'accumulation de I_2 en le générant *in situ* par l'oxydation lente de NaI.[266] Dans cette approche, le triiodure est généré en équilibre avec I_2 et NaI et limite les produits suroxydés. Cette approche médiée par des ions triiodures est la première à permettre l'amination δ d'amines avec des liaisons C-H secondaires.

Les azotures ont été utilisés comme alternative aux haloamines en tant que précurseurs de radicaux azotés, permettant une réactivité similaire (Schéma 123). En combinant des azotures d'alkyle **310** et le radical $Bu_3Sn^{\bullet}$, Kim et ses collaborateurs ont généré des radicaux azotés qui ont subi une perte de N_2.[267] Le radical azoté **311** résultant, stabilisé par le sel d'étain, peut arracher un atome d'hydrogène en position δ pour donner le radical carboné, qui est ensuite piégé par Bu_3SnD pour conduire au produit δ-deutéré **312** sélectivement. Récemment, des variantes catalysées par des métaux ont également été développées pour la conversion d'azoture en nitrènes. Zhang et ses collaborateurs ont d'abord utilisé cette stratégie en utilisant un catalyseur à base de métalloporphyrine Co(II). Les études mécanistiques suggèrent que la réaction se déroule selon un mécanisme d'abstraction d'un atome d'hydrogène.[268]

[266] Wappes, E. A.; Fosu, S. C.; Chopko, T. C.; Nagib, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (34), 9974–9978.
[267] Kim, S.; Yeon, K. M.; Yoon, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (22), 3919–3922.
[268] Lu, H.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (52), 10192–10196.

De même, le groupe de Betley a rapporté une amination de liaisons C-H *via* la formation de nitrène utilisant des catalyseurs à base de Fe(II).[269]

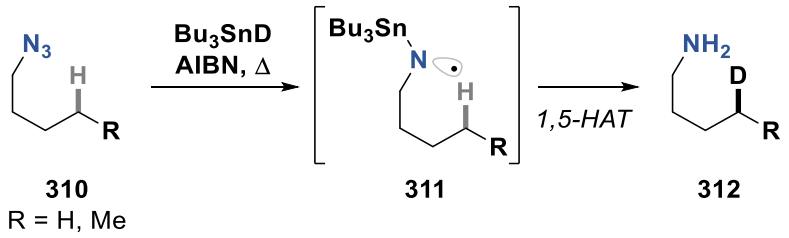


Schéma 123 : Amination de liaisons C-H à partir d'azotures

En plus des aminations C-H sélectives, des radicaux azotés ont également été utilisés pour intégrer d'autres groupes fonctionnels à partir de liaisons C-H inertes. Par exemple, le piégeage de l'intermédiaire δ-halogéné dans le mécanisme HLF a été développé comme une méthode importante pour former un groupement halogénure en position δ *via* une fonctionnalisation C-H (Schéma 124). Nikishin et ses collaborateurs ont rapporté la première δ-chloration en 1985 à l'aide de $CuCl_2$ et de persulfate de sodium.[270] En 2015, Yu et Qin ont présenté une variante permettant d'accéder à la δ-chloration à l'aide de catalyse photo-redox à partir de l'amine N-Cl préformée.[271] La bromation sélective de liaisons C-H a été développée par le groupe de Corey à l'aide de la génération *in situ* d'un trifluoroacétamide N-Br *via* un amide et de l'hypobromite d'acétyle (AcOBr).[272] Dans ces conditions de réaction, l'amination de type HLF ne se produit pas sur le bromure en position δ.

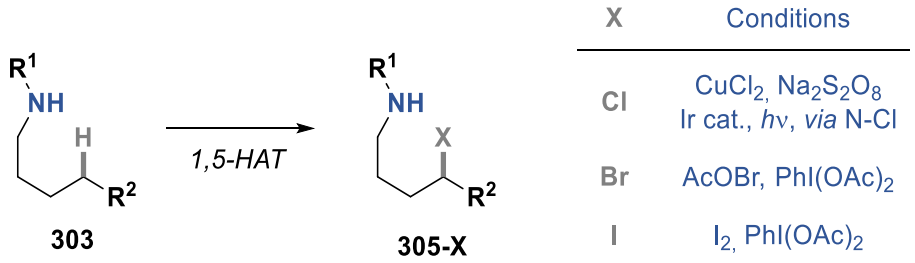


Schéma 124 : Halogénation sélective de liaisons C-H

En complétant la série des halogènes, Cook et ses collaborateurs ont rapporté la première fluoration sélective de liaison C-H benzylique **313**.[273] Dérivé d'un transfert d'hydrogène à partir d'un radical amidyle, la transposition de la liaison N-F à une liaison benzylique C-F a été effectuée en présence de $Fe(OTf)_2$ pour conduire au composé fluoré **314** (Schéma 125).

[269] Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *Science* **2013**, *340* (6132), 591–595.
[270] Nikishin, G. I.; Troyansky, E. I.; Lazareva, M. I. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (31), 3743–3744.
[271] Qin, Q.; Yu, S. *Org. Lett.* **2015**, *17* (8), 1894–1897.
[272] Reddy, L. R.; Reddy, B. V. S.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2006**, *8* (13), 2819–2821.
[273] Groendyke, B. J.; AbuSalim, D. I.; Cook, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (39), 12771–12774.

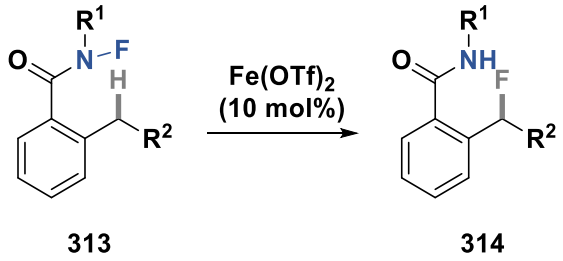


Schéma 125 : Fluoration de liaison C-H benzylique par Cook

En 2015, J.-Q. Yu et ses collaborateurs ont utilisé des radicaux amidyles pour fonctionnaliser simultanément les liaisons γ et δ C-H dans une réaction en cascade afin de générer des iodo-lactames **316** à partir d'alkylamides **315**.[274] Mécanistiquement, cette réaction commence par la conversion *in situ* d'un amide à l'intermédiaire N-I correspondant par un traitement avec NIS. Après la réaction HAT 1,5, le mécanisme passe ensuite par une β-scission médiée par un radical azido pour conduire à une oléfine terminale. La cyclisation 5-exo-trig et le piégeage par I• donnent le δ-iodo-γ-lactame **316**. Cette méthode sélective de double fonctionnalisation convertit deux liaisons C-H inertes en une seule étape (Schéma 126).

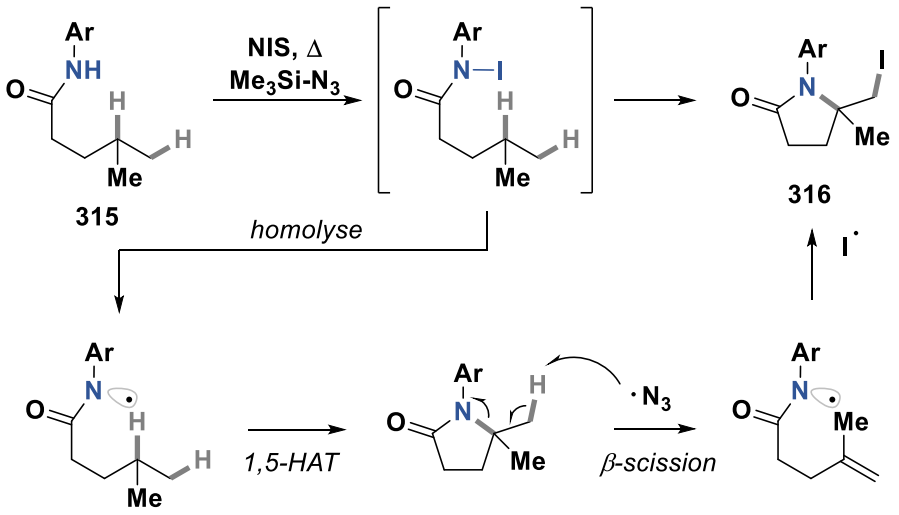


Schéma 126 : γ,δ-Amino-iodation d'amides

1.3. Activation par transfert ionique intramoléculaire

La réaction intramoléculaire redox neutre a été découverte en 1895 [275] et était appelé « *tert*-amino effect » pour la cyclisation d'amines *N,N*-disubstituées conjuguées, où l'étape clé est le transfert d'un hydrure, d'un atome de carbone en α d'un groupement azoté (formation d'un ion iminium) à un atome de carbone électrophile insaturé.[276] Cet effet a été reconnu comme une méthode efficace pour la fonctionnalisation directe des liaisons C(sp^3)-H inertes. Le processus de transfert/cyclisation 1,5

[274] Liu, T.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (18), 5871–5874.
[275] Pinnow, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28* (3), 3039–3045.
[276] Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1972**, *14*, 211–278.

d'hydrure est une stratégie de fonctionnalisation bien connue des liaisons C(sp^3)-H qui a suscité un intérêt considérable pour son application à la synthèse de composés cycliques.[277]

1.3.1. Transfert ionique 1,5

Un schéma général illustrant la fonctionnalisation C(sp^3)-H par transfert intramoléculaire [1,5] d'hydrure est présenté dans le Schéma 127. Dans ce processus redox en particulier, la réaction est initiée par un déplacement d'hydrure de la liaison C(sp^3)-H, qui oxyde formellement le carbone donneur et réduit l'accepteur d'hydrure. L'étape clé est le transfert 1,5 d'hydrure pour conduire à un intermédiaire zwitterionique **318**, qui après cyclisation conduit au produit cyclique **319**. Ce processus en cascade fournit non seulement un accès à des molécules complexes, mais représente également une activation de liaisons C(sp^3)-H avec la formation de liaisons C-C et C-Hétéroatome de manière séquentielle.

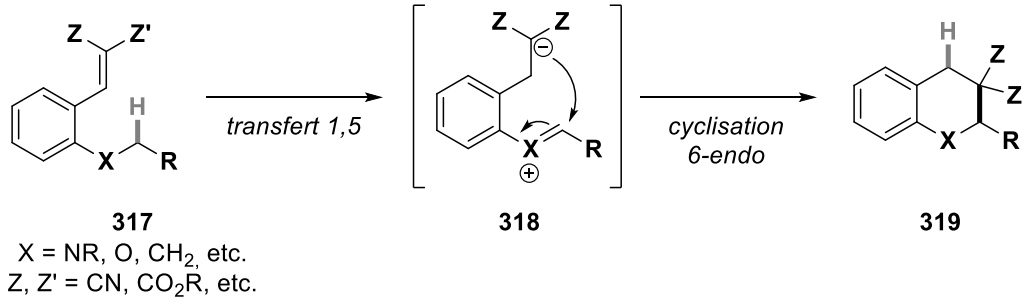


Schéma 127 : Fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H via un transfert ionique 1,5 d'hydrure

Ce processus d'oxydo-réduction nécessite des donneurs et des accepteurs d'hydrure. Il est classé en fonction du type de donneur d'hydrure, tel que les liaisons C(sp^3)-H en position α d'amines tertiaires, d'un éther oxygéné ou de soufré, les positions benzyliques ou non benzyliques, ainsi que le type d'accepteur d'hydrure, tels que les alcènes, les aldéhydes, les cétones, les énals, les énones, les imines, les alcynes et les dérivés d'allènes électro-déficients.

Ainsi, beaucoup de méthodes ont été développées pour la synthèse de composés hétérocycliques azotés et oxygénés décrites dans une revue de Maulide.[278] De plus, des versions énantiosélectives de ces réactions tandem transfert/cyclisation ont été rapportées par l'utilisation de ligands chiraux avec un acide de Lewis.[279] Cependant, l'activation par transfert d'hydrure 1,5 se limite à la formation de composés cycliques à 6 chaînons (pipéridines, tétrahydropyranes, …). Pour la synthèse d'hétérocycles à 5 chaînons, une réaction de transfert d'hydrure 1,6 est nécessaire.

1.3.2. Transfert ionique 1,6

Les réactions de transferts d'hydrure 1,6 sont moins développées, elles reposent sur l'influence d'effets électroniques ou stériques. La présence et la position de groupement(s) électroattracteur(s)

[277] Mátyus, P.; Éliás, O.; Tapolcsányi, P.; Polonka-Bálint, Á.; Halász-Dajka, B. *Synthesis* **2006**, *2006* (16), 2625–2639.
[278] Peng, B.; Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (40), 13274–13287.
[279] Wang, M. *ChemCatChem* **2013**, *5* (6), 1291–1293.

du côté de l'accepteur d'hydrure permet d'orienter la réaction d'abstraction d'hydrogène. La stabilisation de la charge négative par mésomérie favorise ainsi un transfert 1,6 (Schéma 128). Grâce à l'activation sous la forme d'ions iminium **321**, les réactions par transfert d'hydrure 1,6 permettent ainsi la synthèse de composés hétérocycliques **322** : pyrrolizidines,[280] pyrrolines,[281] d'indoles[282] ou d'aminals cycliques.[283]

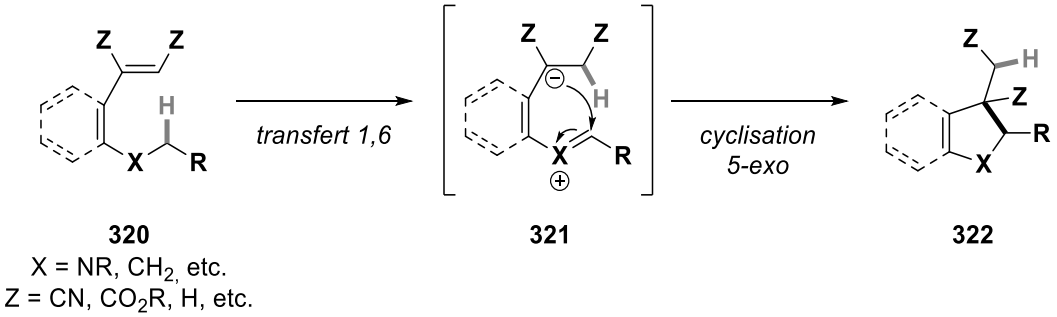


Schéma 128 : Fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H via un transfert ionique 1,6 d'hydrure

Plus récemment, Akiyama a mis au point, en 2011, une synthèse d'indanes *via* une réaction de fonctionnalisation C-H impliquant un transfert d'hydrure 1,6 d'une position aliphatique.[284] La mise en réaction du substrat **323** présentant un motif d'acide barbiturique avec du triflate de scandium permet l'activation du substrat et engendre un transfert d'hydrure 1,6. Le carbocation tertiaire **324** ainsi généré est ensuite piégé par l'aromatique, conduisant à l'indane **325** après traitement aqueux (Schéma 129). Le mécanisme de cette réaction a été prouvé en remplaçant l'hydrogène « activable » par un atome de deutérium. Après réaction, celui-ci est retrouvé en position benzylique en α du motif barbiturique, confirmant le transfert 1,6 d'hydrure dans cette réaction.

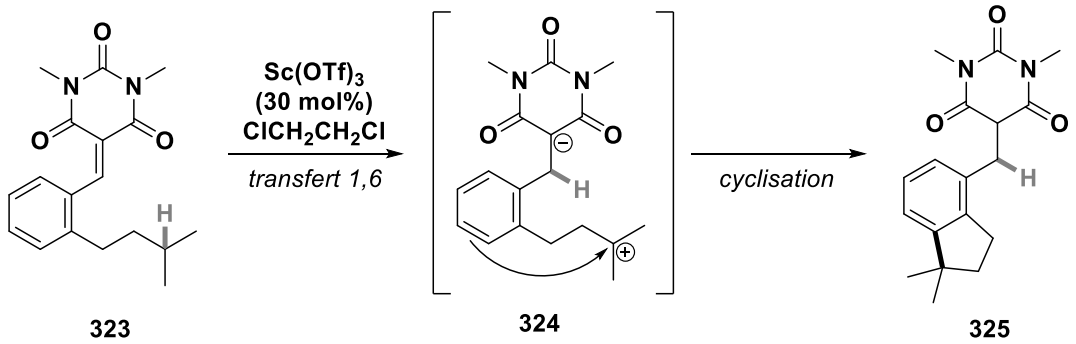


Schéma 129 : Transfert d'hydrure 1,6 d'une position aliphatique

[280] Reinhoudt, D. N.; Visser, G. W.; Verboom, W.; Benders, P. H.; Pennings, M. L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (14), 4775–4781.
[281] Boeck, B. D.; Jiang, S.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Tetrahedron* **1994**, *50* (24), 7075–7092.
[282] Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Visser, R.; Harkema, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (2), 269–276.
[283] Zhang, C.; De, C. K.; Mal, R.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (2), 416–417.
[284] Mori, K.; Sueoka, S.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (8), 2424–2426.

Par la suite, Akiyama a développé une double fonctionnalisation C-H à partir de composés **326** selon la méthode « *tert*-amino effect » pour la synthèse de polyhétérocycles **328**.[285] La réaction implique une première activation C-H par un transfert 1,6 puis une deuxième par un transfert 1,5 (Schéma 130).

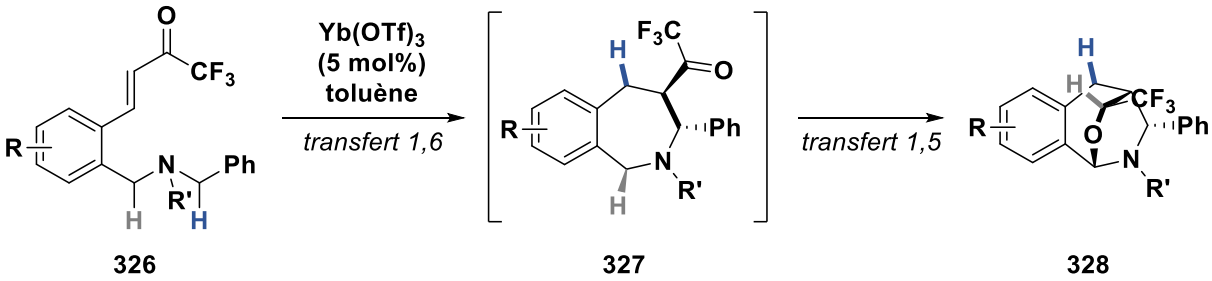


Schéma 130 : Double fonctionnalisation CH par réaction séquentielle transfert d'hydrure/cyclisation

1.4. Activation par transfert ionique intermoléculaire

1.4.1. Cations benzyliques

Ayant pour objectif de développer une réaction d'amination réductrice en présence d'indoline et d'aldéhyde avec un transfert d'hydrure intramoléculaire (Schéma 131a), Sun et Pan ont alors mis en évidence une réaction de transfert d'hydrure intermoléculaire dans le cas de certains substrats (salicylaldéhydes) (Schéma 131b).[286] Sur la base de résultats de marquage au deutérium, un mécanisme a été proposé pour la formation du produit **330**. Initialement, une réaction d'addition entre l'indoline **329** et l'aldéhyde se produit pour fournir l'intermédiaire **331**, qui se déshydrate en présence d'acide pour conduire au cation **332**. En raison de la présence de la liaison hydrogène intramoléculaire N···H-O, le transfert d'hydrure intramoléculaire est inhibé. Donc, après un transfert d'hydrure intermoléculaire avec une autre indoline vers le cation **332**, le produit final est obtenu. Pendant ce temps, l'ion iminium généré à partir de l'indoline, se transforme en indole par déprotonation.

[285] Mori, K.; Kurihara, K.; Yabe, S.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (10), 3744–3747.
[286] Mao, H.; Xu, R.; Wan, J.; Jiang, Z.; Sun, C.; Pan, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (45), 13352–13355.

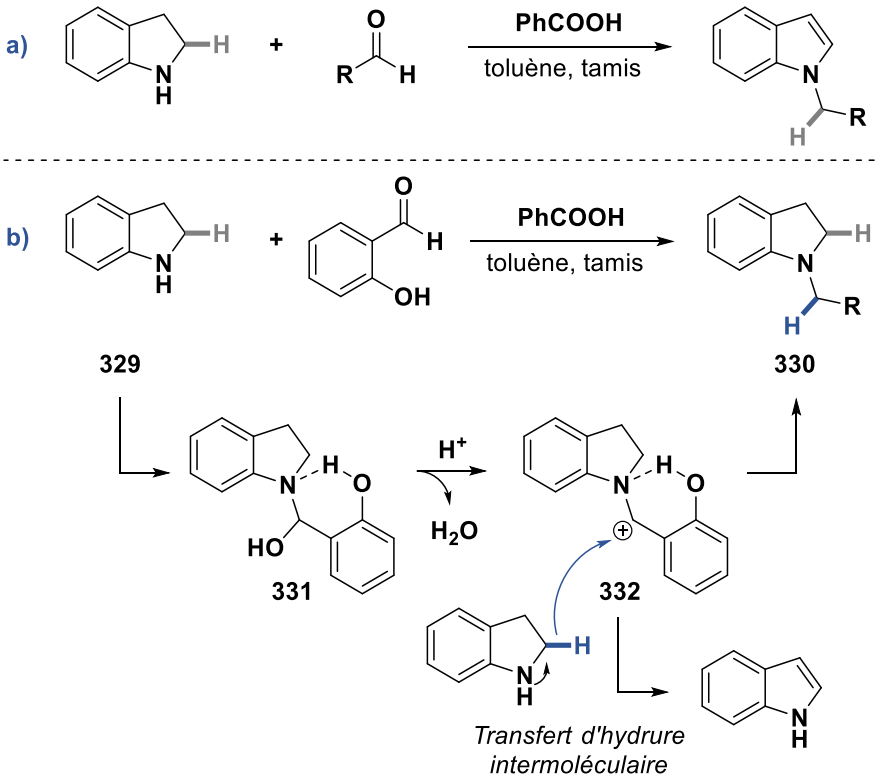


Schéma 131 : Activation de liaisons C-H par un cation benzylique de façon intermoléculaire

1.4.2. Cations phényliques

Très récemment, il a été montré que la réaction *in situ* de triéthylsilane (Et_3SiH) avec $[Ph_3C][HCB_{11}Cl_{11}]$ générait un ion silylium capable d'extraire un atome de fluor d'un fluorure d'aryle β-silylé **333**. Cette réaction permet de générer un cation phényle pouvant ensuite s'inséré dans une liaison C-H.[287] L'ion silylium en quantité catalytique est régénéré lors de la formation du produit par l'élimination du cation $[R_3Si]^+$, assurant ainsi le cycle catalytique. Le cation phényle s'est avéré efficace pour s'insérer dans les liaisons C-H aromatiques et aliphatiques (Schéma 132). De plus, dans des conditions appropriées, la méthylation du naphtalène avec du méthane peut être effectuée.

[287] Shao, B.; Bagdasarian, A. L.; Popov, S.; Nelson, H. M. *Science* **2017**, *355* (6332), 1403–1407.

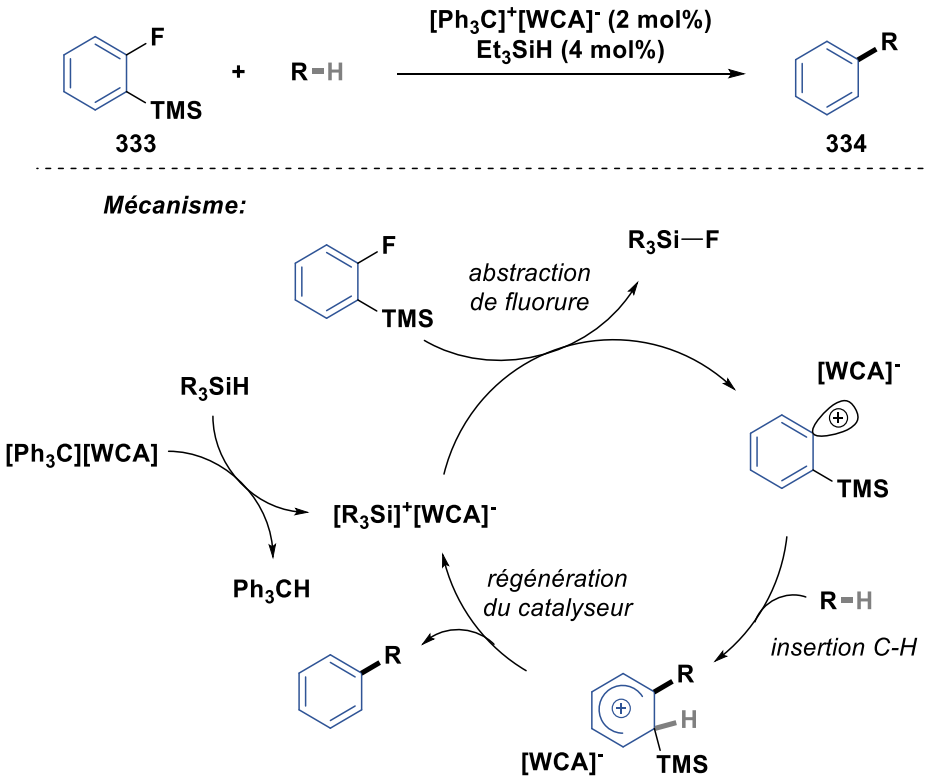


Schéma 132 : Activation de liaisons C-H par un cation phénylique de façon intermoléculaire

1.4.3. Cations vinyliques

En 2018, Nelson et ses collaborateurs ont rapporté la première insertion intermoléculaire de cations vinyliques dans des liaisons C-H d'hydrocarbures simples. En collaboration avec le groupe de Houk, le mécanisme de la réaction a été analysé en détail par des calculs de modélisation (Schéma 133).[288] L'anion faiblement coordinant $[HCB_{11}Cl_{11}]^-$ (WCA) est important à la fois pour augmenter l'acidité de Lewis du cation $[Et_3Si]^+$, ce qui permet l'ionisation du triflate de vinyle cyclique **335**, et pour stabiliser le cation vinylique **A** ainsi généré. Il a été constaté que l'insertion du cation **A** dans la liaison C-H se déroule *via* un seul et unique état de transition dans lequel les liaisons C-H géminales du cyclohexane interagissent avec l'orbitale p vacante du cation vinyle. Ceci est suivi par un transfert 1,2 d'hydrure pour former le cation tertiaire **C**. Enfin, celui-ci est piégé par du triéthylsilane pour conduire au produit **336** et régénérer le catalyseur ionique. Le champ d'application a également été étendu aux cations vinyliques acycliques, tout en se limitant aux hydrocarbures symétriques.

[288] Popov, S.; Shao, B.; Bagdasarian, A. L.; Benton, T. R.; Zou, L.; Yang, Z.; Houk, K. N.; Nelson, H. M. *Science* **2018**, *361* (6400), 381–387.

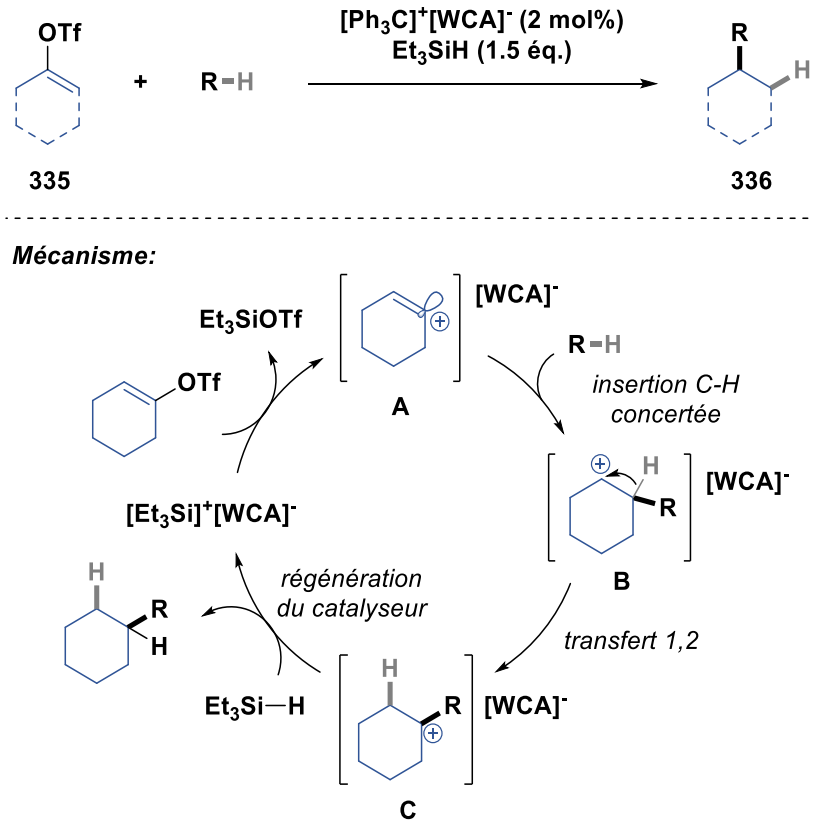


Schéma 133 : Première activation intermoléculaire de liaisons C-H par un cation vinylique

2. Fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H en milieux superacides au laboratoire

2.1. Fonctionnalisation C-H en présence de CCl_4[26,27]

L'activation ionique de liaisons C-H en présence de CCl_4 dans le milieu HF/SbF_5 a été étudiée et optimisée au laboratoire sur des motifs azotés linéaires. Avec la formation de « CCl_3^+ activé » dans le milieu, il est possible d'activer des liaisons C-H non activées tels que des hydrogènes de motifs iso-propyles. Ainsi, à partir de la *N*-acétyl-*N*-isopentylpipérazine **3.1**, le composé analogue fluoré **3.2$_F$** a pu être obtenu sélectivement avec 69% de rendement après ajout d'un mélange HF/pyridine (Schéma 134). Après protonation de l'amine et formation du carbocation tertiaire, l'activation superélectrophile ammonium-carbénium permet sa fluoration dans le milieu. La méthode a été appliquée à une grande variété de molécules azotées par modification de la fonction azotée et la sélectivité de la réaction a été étudiée.

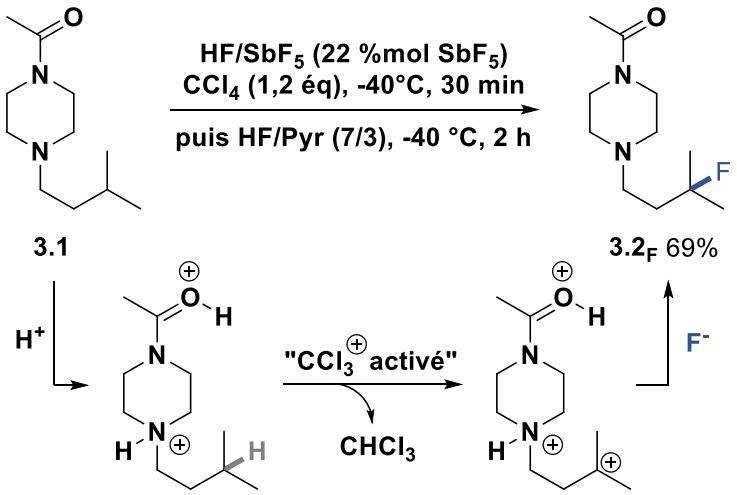


Schéma 134 : Activation de liaison C-H inerte avec le système HF/SbF_5/CCl_4

Cependant, une absence de réactivité a été observée sur certains composés et l'utilisation de CCl_4 est limitée dû à sa forte dangerosité. Une alternative dans l'utilisation de « CCl_3^+ activé » comme agent superélectrophile d'abstracteur d'hydrure serait utile pour élargir la portée de cette méthodologie. On pourrait supposer que d'autres superélectrophiles dicationiques pourraient jouer le rôle d'agent d'activation de liaison C-H de manière analogue à l'agent « CCl_3^+ activé ».

2.2. Activation par transfert d'hydrure[86]

Au cours de la mise au point de réactions d'hydrofluoration et tandem cyclisation/fluoration dans le milieu HF/SbF_5 au laboratoire, la lactone **3.4** a été obtenue à partir de l'aminoester insaturé **3.3** (Schéma 135).

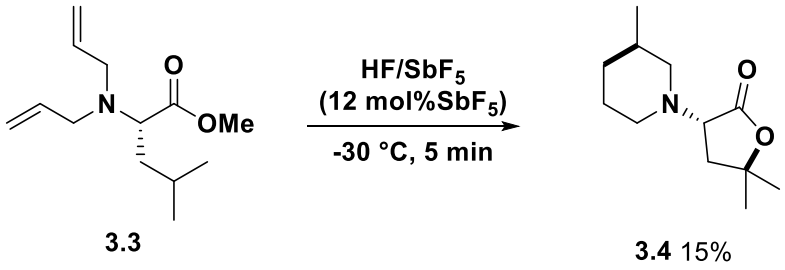


*Schéma 135 : Réaction de cyclisation et d'activation C-H à partir d'une amine di-allylique **3.3a***

Ainsi, la formation intéressante de ce composé bicyclique peut être décrite par le mécanisme réactionnel suivant (Schéma 136). Après réaction en milieu superacide, le substrat est polyprotoné pour former l'intermédiaire superélectrophile ammonium-carbénium **A**. Celui-ci est attaqué par l'alcène de façon intramoléculaire pour conduire à l'intermédiaire **B** dont le caractère superélectrophile pourrait permettre d'arracher un hydrogène du motif iso-propyle, formant un carbocation tertiaire **C** plus stable. Ce transfert d'hydrure pourrait avoir lieu de façon intra (transfert 1,6) ou intermoléculaire. Celui-ci est piégé par le carbonyle de la fonction ester sous sa forme neutre. Après hydrolyse basique du milieu, la lactone **3.4** est obtenue après élimination d'une molécule de méthanol.

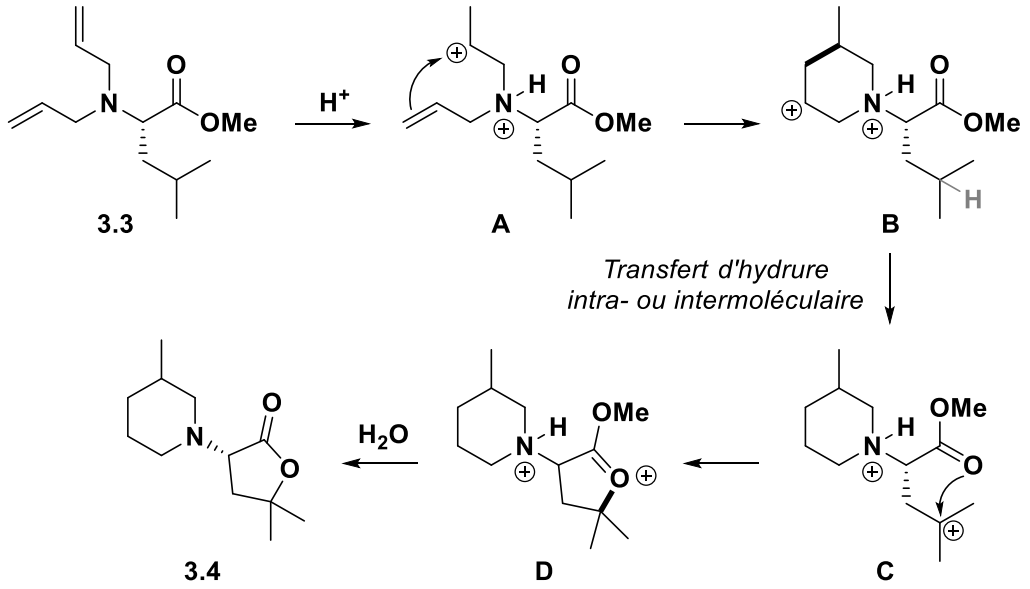


*Schéma 136 : Mécanisme postulé de la formation de la lactone **3.4***

2.3. Résultats obtenus récemment non publiés

Un résultat similaire a été obtenu lors de nos recherches sur l'exploitation de dications chiraux en milieux superacides. En utilisant un aminoester insaturé dérivé de la leucine **3.5** comme substrat, la lactone **3.6** a été obtenue avec 60% de rendement après réaction en milieu HF/SbF_5 avec 22 mol% de SbF_5 à 0 °C pendant 2 h (Schéma 137). Dans ce processus, la chaîne allyle est réduite en chaîne propyle, confirmant un transfert d'hydrure (intra- ou intermoléculaire) entre le superélectrophile ammonium-carbénium et l'hydrogène sur le carbone tertiaire.

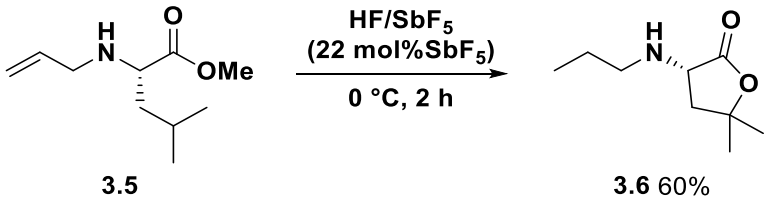
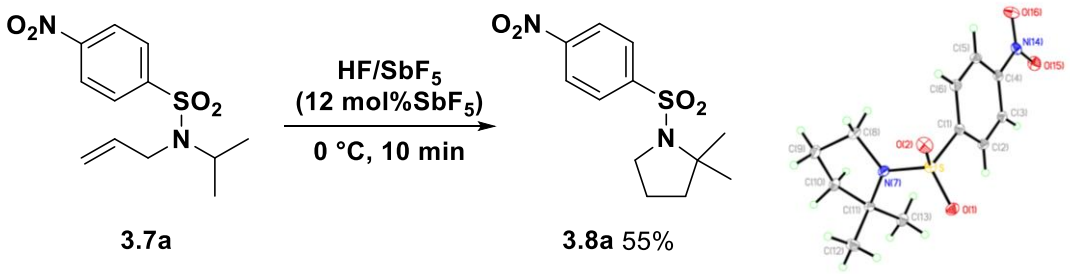


Schéma 137 : Réaction d'activation C-H avec transfert d'hydrure postulé

Dans le cadre de l'étude sur la réaction d'hydrofluoration de sulfonamide, un résultat surprenant a également été observé à partir du composé **3.7a**. Après réaction en milieu superacide HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) à 0 °C, le composé **3.7a** conduit à la pyrrolidine **3.8a** avec 57% de rendement après purification (Schéma 138). La structure a été confirmée par analyse DRX du cristal.



3.7a **3.8a** 55%

*Schéma 138 : Réaction de la sulfonamide **3.7a** dans HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) et image obtenue par DRX de **3.8a***

Ainsi, nos efforts se sont portés sur la compréhension et le développement d'une telle réaction en milieu superacide. La prochaine partie décrit les résultats préliminaires obtenus sur l'activation C-H de motifs iso-propylamines en milieu HF/SbF_5 (Schéma 139).

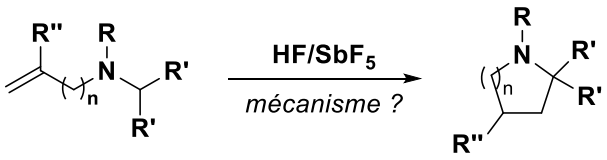


Schéma 139 : Synthèse d'hétérocycliques azotés par une réaction d'activation C-H

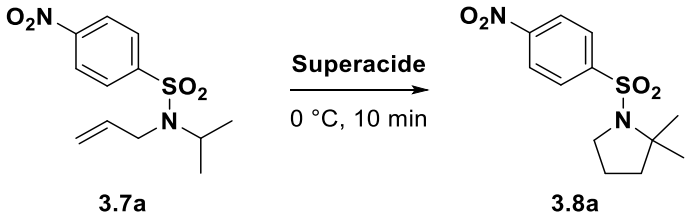
3. Réactivités de sulfonamides pour des réactions d'activation C-H

3.1. Conditions opératoires et réactivité

3.1.1. Influence du milieu superacide

La sulfonamide **3.7a** a été choisie comme substrat modèle pour étudier la réactivité de cette réaction dans le milieu HF/SbF_5 (0 °C, 10 min). Tout d'abord, le substrat modèle ne présente aucune réactivité dans l'acide triflique ou l'acide fluorhydrique anhydre, aucune conversion n'est observée après réaction dans ces conditions (Tableau 25, entrées 1-2). Lorsque l'acidité du milieu est augmentée avec l'addition de 2 mol% de SbF_5 dans l'acide fluorhydrique, le substrat est totalement converti dans le milieu. La pyrrolidine **3.8a** est obtenue avec 47% de rendement après purification par flash chromatographie sur silice (Tableau 25, entrée 3). L'augmentation progressive de l'acidité du milieu (2 mol% à 22 mol% de SbF_5) conduit toujours à la formation de la pyrrolidine **3.8a** avec des rendements allant de 52 à 64% (Tableau 25, entrées 3-7). Ainsi, les conditions optimales pour obtenir sélectivement le produit cyclique sont l'utilisation du mélange HF/SbF_5 avec 12 mol% de SbF_5 à 0 °C pendant 10 minutes de réaction.

*Tableau 25 : Optimisation de la formation du produit **3.8a** selon l'acidité du milieu*



3.7a **3.8a**

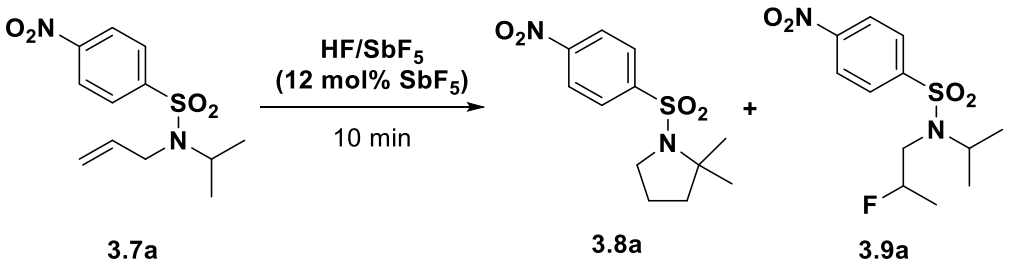
Entrée	*Superacide*[a]	*Conversion*[b] *[%]*	*Rdt*[c] ***3.8a*** *[%]*
1	CF_3SO_3H	0	-
2	HF	0	-
3	HF/SbF_5 (2 mol% SbF_5)	100	47[d]
4	HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5)	100	52[d]
5	HF/SbF_5 (8 mol% SbF_5)	100	64[d]
6	HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5)	100	60
7	HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5)	100	59

[a] réaction sur 0,5 mmol de substrat (0,2 mol/L) ; [b] observée par analyse RMN ^{1}H du brut réactionnel ; [c] présence d'environ 25% de 4-nitrobenzènesulfonamide dans les bruts réactionnels ; [d] des traces de produits fluorés sont observées dans le brut réactionnel

3.1.2. Influence de la température et du temps de réaction

L'influence de la température sur la réactivité du substrat modèle a été étudiée pour 10 minutes de réaction dans le milieu HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5). On peut voir dans le Tableau 26 que la diminution de la température de réaction jusqu'à -40 °C favorise la formation du produit fluoré **3.9a**. En effet, à -20 °C, il est observé un pourcentage de 75% de produit cyclique **3.8a** et à -40 °C, seulement 50% de produit cyclique sont présents dans le brut réactionnel, à côté du produit hydrofluoré **3.9a**. Cette observation confirme que la liaison C-F est de plus en plus stable lorsque la température de réaction est diminuée.

Tableau 26 : Réactivité selon la température de la réaction



3.7a **3.8a** **3.9a**

Entrée	*Température [°C]*	*Conversion [%]*	*Produits (% RMN ^{1}H) Rdt* **3.8a**	**3.9a**
1	0	100	(90) 60	-
2	-20	100	(75)	-
3	-40	100	(50)	(45)

De plus, l'influence du temps de réaction sur la transformation du substrat modèle a été étudiée à 0 °C (Tableau 27). A temps très court (environ 1 minute) ou 1 heure de réaction, seule la pyrrolidine **3.8a** est observée dans les bruts réactionnels et est isolée avec des rendements similaires. Ainsi, la réaction d'activation/cyclisation est presque instantanée.

Tableau 27 : Réactivité selon le temps de réaction (T = 0 °C)

Entrée	*Temps [min]*	*Conversion [%]*	*Rdt **3.8a** [%]*
1	1	100	56
2	10	100	60
3	60	100	53

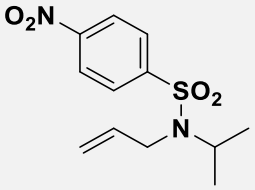
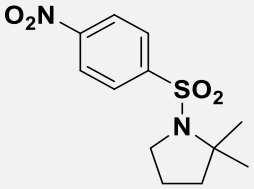
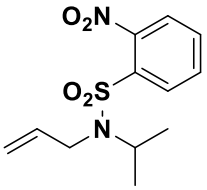
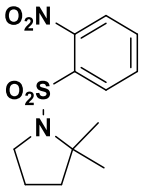
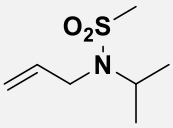
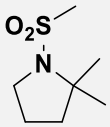
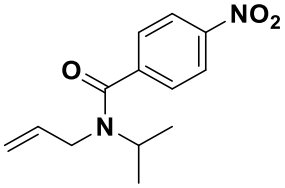
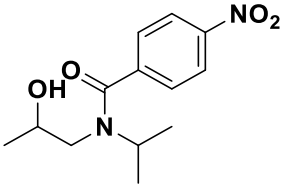
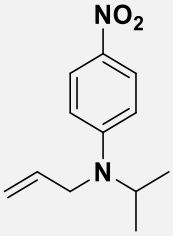
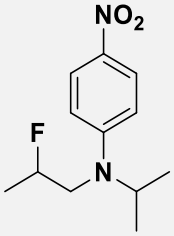
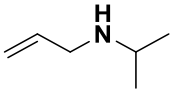
3.2. Limites de la réaction

3.2.1. Groupements protecteurs

Par la suite, différents groupements protecteurs ont été testés et les résultats sont présentés dans le Tableau 28. Les sulfonamides de type 2-nitrobenzènesufonamide **3.7b** et mésyle **3.7c** réagissent de manière analogue au substrat modèle en conduisant aux produits **3.8b** et **3.8c** avec 64% et 51% de rendement respectivement (Tableau 28, entrées 2-3). Lorsque la fonction azotée est protégée par un amide, l'alcool **3.10d** est obtenu après réaction dans le milieu superacide avec un rendement de 60%. Celui-ci est formé à la suite de la participation du carbonyle à la stabilisation du carbocation formé *in situ*, comme vu précédemment. Dans le cas de l'aniline **3.7e**, le produit fluoré **3.9e** est obtenu avec un

rendement de 85% après purification. De plus, cette réaction ne semble pas être comptabile avec les amines (substrat **3.7f**).

Tableau 28 : Réactivité selon la fonction azotée

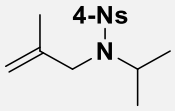
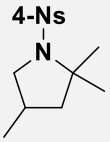
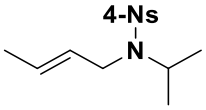
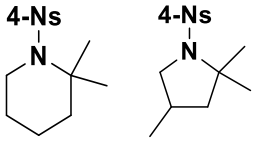
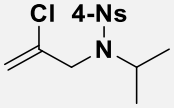
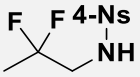
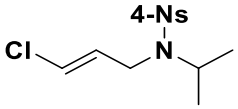
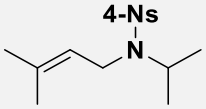
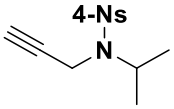
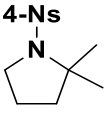
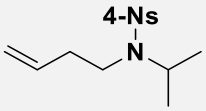
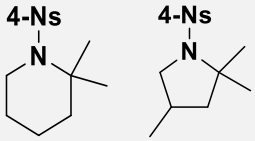
Entrée	*Substrat*	*Produit obtenu*	*Rendement [%][a]*
1	 **3.7a**	 **3.8a**	60
2	 **3.7b**	 **3.8b**	64
3	 **3.7c**	 **3.8c**	51
4	 **3.7d**	 **3.10d**	60
5	 **3.7e**	 **3.9e**	85
6	 **3.7f**	-[b]	-

[a] rendement isolé ; [b] aucun composé n'a été récupéré après extraction de la phase aqueuse.

3.2.2. Alcènes nucléophiles

Différents motifs insaturés nucléophiles ont été évalués. Ainsi, différents substrats ont été synthétisés en modifiant la substitution de la chaine « allylique » ou en utilisant un alcyne ou bien une chaine homo-allylique. Les résultats obtenus après réaction dans les conditions de cyclisation (HF/SbF_5, 12 mol% SbF_5, 0 °C, 10 min) sont présentés dans le Tableau 29.

Tableau 29 : Réactivité selon le nucléophile intramoléculaire

Entrée	*Substrat*	*Produit obtenu*	*Rendement [%]*
1	 **3.7g**	 **3.8g**	57
2	 **3.7h**	 **3.8h** **3.8g**	47 (2/1)
3	 **3.7i**	 **3.11i**	18
4	 **3.7j**	Brut complexe	
5	 **3.7k**	Brut complexe	
6	 **3.7l**	 **3.8a**	21[a]
7	 **3.7m**	 **3.8h** **3.8g**	50 (2/1)

[a] avec 24% de rendement de **3.11i** isolé.

La sulfonamide **3.7g** avec une chaine 2-méthylpropène conduit au composé cyclique **3.8g** avec 57% de rendement. De façon analogue, la sulfonamide **3.7h** possédant une chaine crotyle conduit au mélange des composés cycliques **3.8h** et **3.8g** avec 47% de rendement et un ratio molaire 2:1.

La réaction de l'alcène chloré **3.7i** n'a pas permis d'obtenir de composé cyclique, le produit difluoré **3.11i** a été isolé parmi des produits secondaires avec 18% de rendement (Tableau 29, entrée 3). Il semble donc que les dications ammonium-α-chloronium ne soient pas suffisamment électrophiles pour permettre ce type d'activation ionique. L'analyse des bruts réactionnels complexes après réaction des sulfonamides **3.7j** et **3.7k** dans le milieu HF/SbF_5 n'a pas permis d'identifier de composés. L'alcyne **3.7l** a conduit au produit cyclique réduit **3.8a** en mélange avec le composé difluoré **3.11i**. La formation de ce produit peut s'expliquer par une double réduction du cation vinylique, issu de la cyclisation sur le motif iso-propyle. Ce résultat semble suggérer qu'un dication ammonium-carbénium vinylique peut jouer le rôle d'arracheur d'hydrure dans ce processus. De façon intéressante, le dérivé homo-allylique **3.7m** a conduit à un mélange de pipéridine **3.8h** et pyrrolidine **3.8g** (ratio 2:1) avec 50% de rendement.

3.3. Étude mécanistique et RMN *in situ*

Après avoir obtenu ces résultats, une étude mécanistique a été réalisée pour essayer de comprendre le mécanisme de cette réaction. Dans un premier temps, des expériences RMN *in situ* à basse température ont été effectuées. Le substrat modèle **3.7a** a été soumis aux conditions superacides HF/SbF_5 (22 mol% de SbF_5) à -50 °C pour tenter d'observer la formation de carbocations. Malheureusement, les spectres ^1H et ^{13}C n'ont pas permis de mettre en évidence la formation d'une espèce dans le milieu. Ainsi, l'expérience a été reconduite à 0 °C, comme dans les conditions de réaction. A cette température, les spectres RMN ^1H et ^{13}C obtenus sont présentés en Figure 63 et permettent de prouver la formation du carbocation tertiaire **E**.

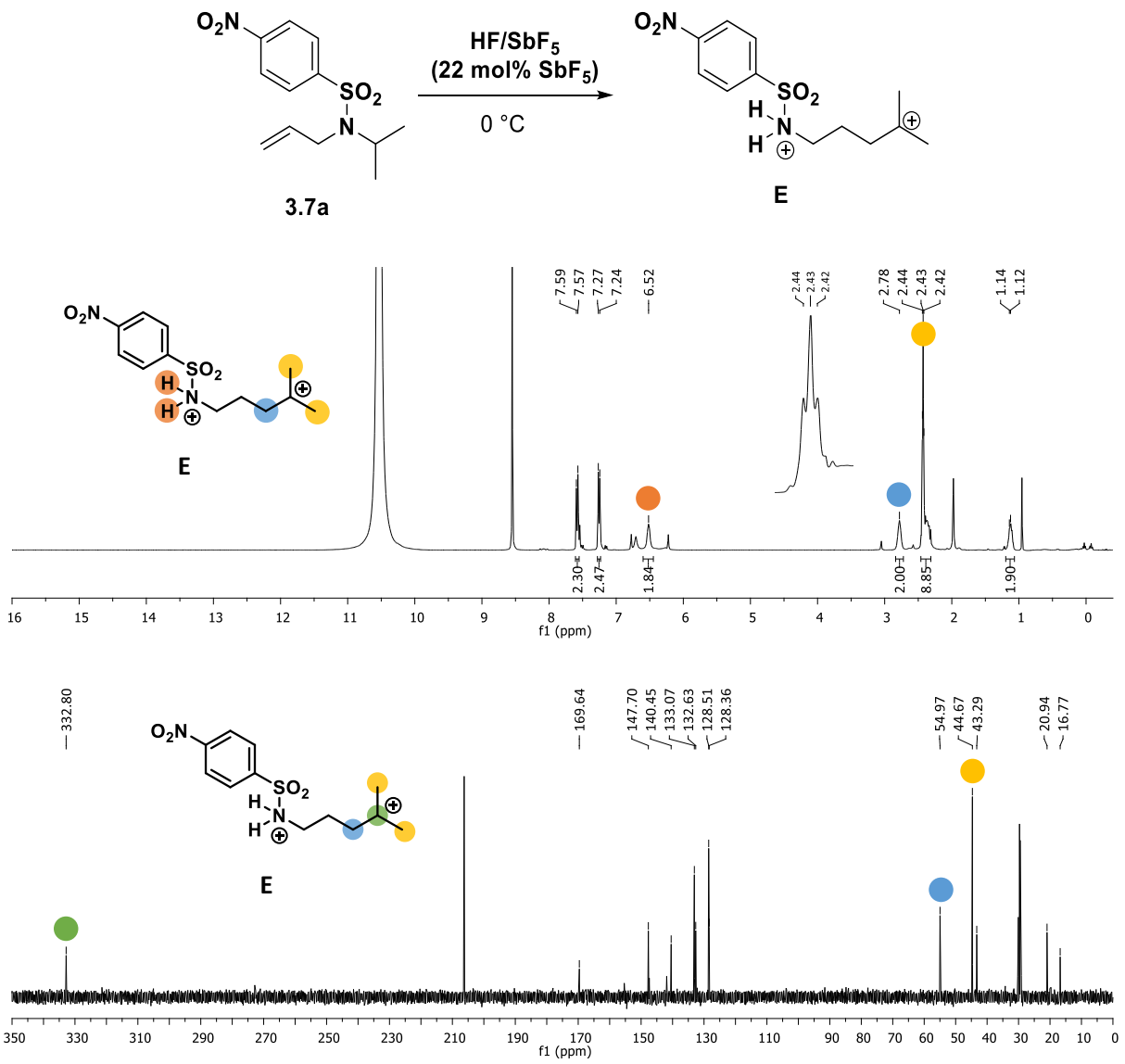


*Figure 63 : Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C (400 MHz) obtenus après réaction du substrat modèle **3.7a** en solution dans HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à 0 °C*

La forme linéaire de cet intermédiaire **E** est démontrée par le signal d'intensité environ égale à deux hydrogènes à 6,52 ppm, correspondant aux protons de protonation de la sulfonamide. De plus, les groupements méthyles, représentés en jaune, forment un signal à 2,43 ppm sous la forme d'un triplet (J = 4,3 Hz), par couplage avec les protons du méthylène représenté en bleu. La formation du carbocation tertiaire est confirmée par la présence du signal à 332,8 ppm sur le spectre ^{13}C (non présent sur l'expérience DEPT 135). Ce type de carbocation a déjà été observé auparavant après activation en présence de CCl_4.[27]

L'observation de cet intermédiaire dicationique dans le milieu ne permet pas de mettre en avant un mécanisme de transfert d'hydrure pour la formation de la pyrrolidine **3.8a** à partir de la sulfonamide linéaire **3.7a**. Ainsi, le produit **3.8a** a été introduit dans le milieu (22 mol% SbF_5, 0 °C) pour observer sa stabilité. Les spectres RMN obtenus montrent sans aucun doute la formation de l'intermédiaire **E** (Figure 64). La formation de cette espèce suggère une faible stabilité de la liaison C-N dans le milieu

superacide, favorisant l'ouverture du cycle et la génération du carbocation tertiaire stable dans le milieu HF/SbF_5.

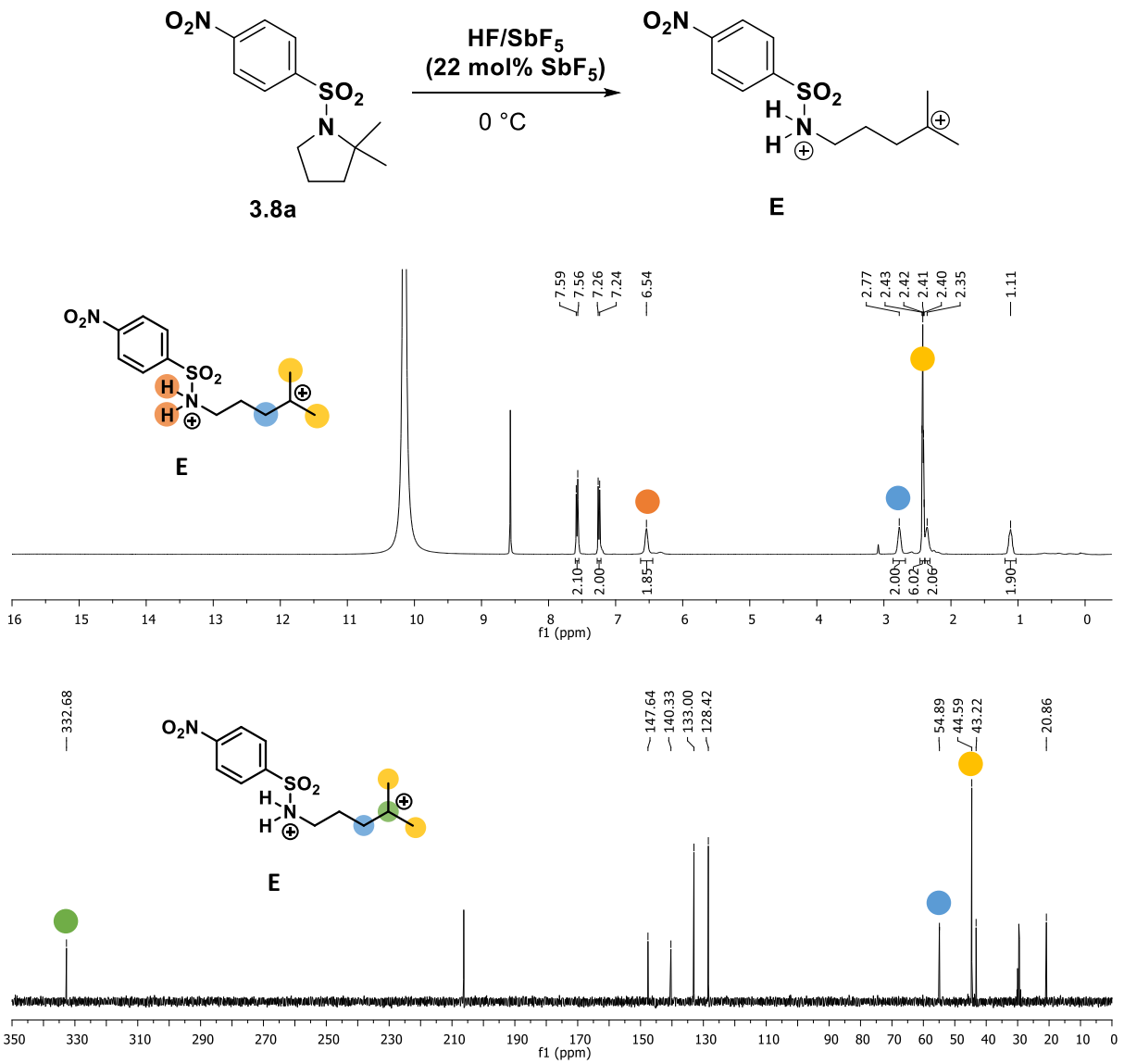


*Figure 64 : Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C (400 MHz) après réaction de la pyrrolidine **3.8a** en solution dans HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à 0 °C*

Par la suite, la stabilité de la liaison C-N du motif iso-propyle a été étudiée en testant la réactivité de la *N*-isopropyle-4-nitrobenzènesulfonamide dans le milieu HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à 0 °C. Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C suivants ont été obtenus (Figure 65). La dégradation du substrat est obervée par la formation de l'espèce dicationique **F**, en mélange avec d'autres intermédaires inconnus (provenant certainement de l'isopropyle).

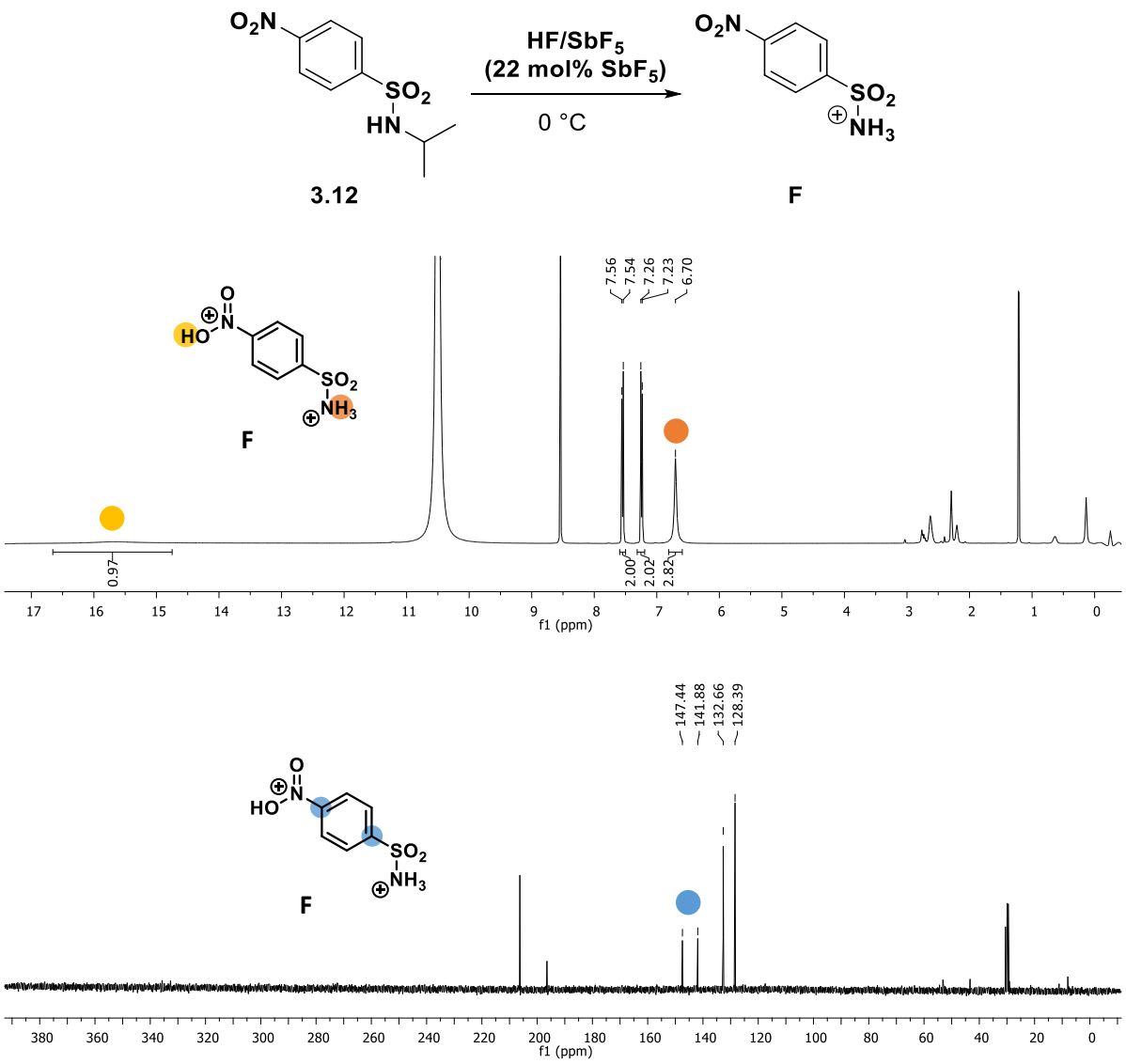


Figure 65 : Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C (400 MHz) après réaction de la N-isopropyle-4-nitrobenzènesulfonamide en solution dans HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à 0 °C

La formation du dication **F** montre que la liaison C-N du motif iso-propyle est instable en milieu superacide HF/SbF_5.

Par ailleurs, des tentatives de piégeage de l'intermédiaire **E** ont été menées. L'ajout d'un mélange HF/pyridine dans le milieu réactionnel n'a pas permis d'obtenir le composé linéaire fluoré, la pyrrolidine **3.8a** a été obtenue avec 52% de rendement (Schéma 140).

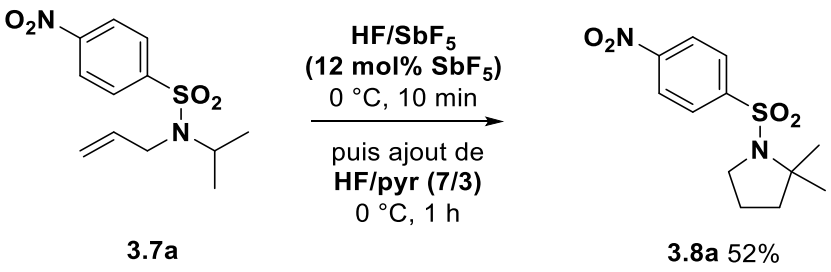


*Schéma 140 : Tentative de fluoration du carbocation tertiaire **E***

D'autre part, l'ajout de cyclohexane deutéré d_{12} a permis d'obtenir le produit **3.12a** avec un deutérium sur le carbone quaternaire en bout de chaine, avec un bon rendement de 71% (Schéma 141). Cela confirme la présence du carbocation tertiaire **E** dans le milieu superacide qui subit une réaction de deutération ionique après activation d'une liaison C-D du cyclohexane perdeutéré.[141]

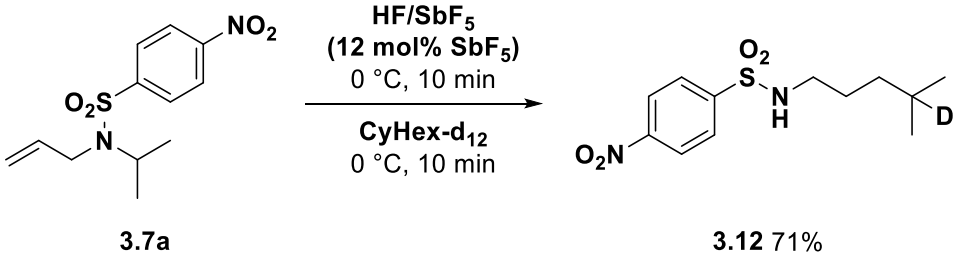


*Schéma 141 : Tentative de deutération du carbocation **E***

Compte-tenu des résultats obtenus lors de cette étude qui mériterait d'être complétée, deux mécanismes réactionnels peuvent être envisagés (Schéma 142).

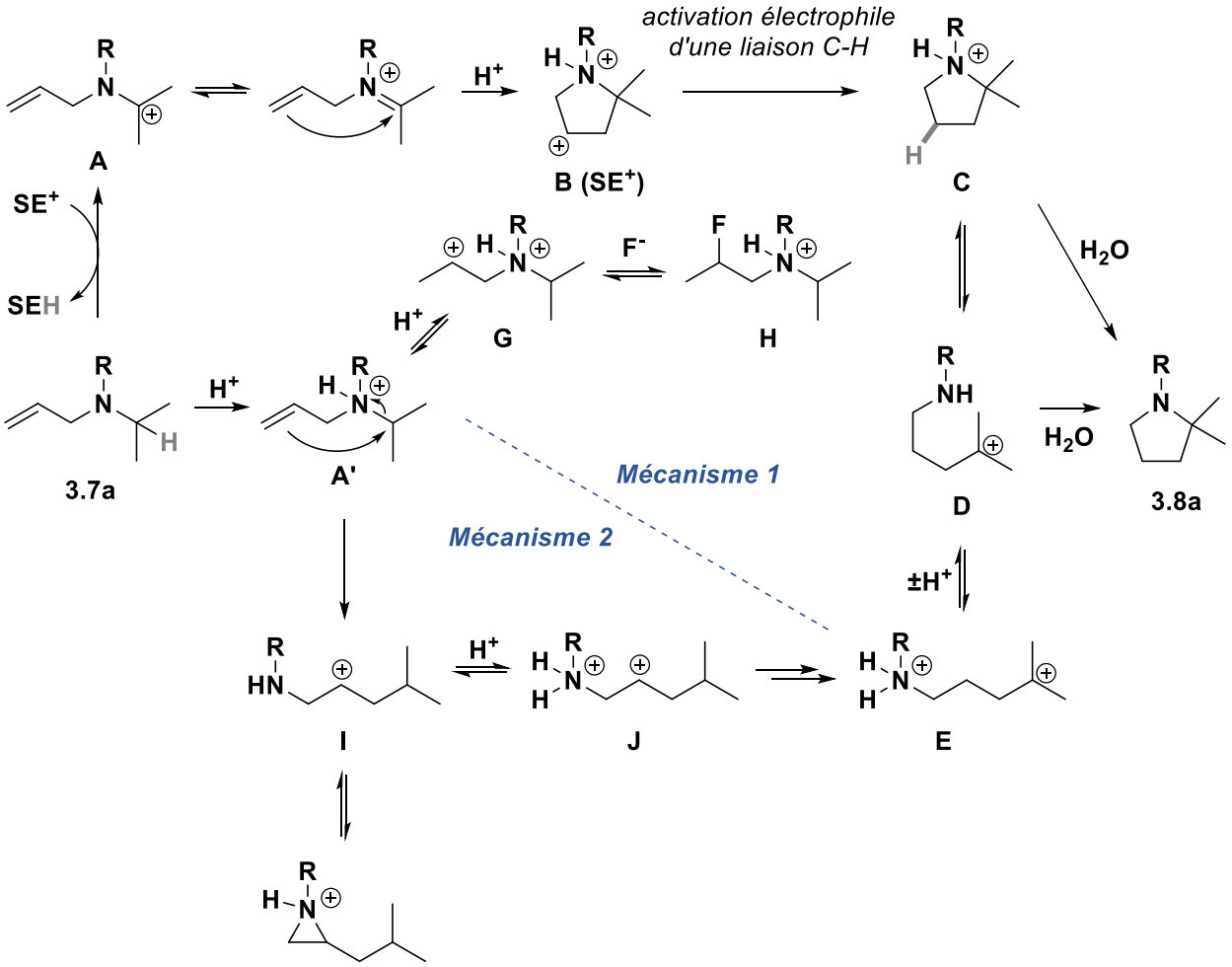


Schéma 142 : Mécanismes réactionnels proposés

Mécanisme 1 :

L'intermédiaire **A** peut être formé par abstraction d'hydrure à l'aide d'un superélectrophile présent dans le milieu (H^+ ou dication généré). Le carbocation stabilisé par effet inductif donneur des groupements méthyles et sous forme d'iminium est piégé par l'alcène nucléophile intramoléculaire (formation du dication **B** après protonation). Ce dication **B** peut alors jouer le rôle d'agent abstracteur d'hydrure et donner l'ion **C**, précurseur du produit attendu. Étant donné la faiblesse de la liaison C-N, un équilibre entre l'ion **C** et l'ion **D** peut être postulé (**D** étant le précurseur de l'espèce dicationique **E** observée par analyse RMN *in situ* à partir de **3.7a** mais également après réaction de la pyrrolidine **3.8a** dans le milieu). Du fait de la formation de l'ion **F** après rupture de la liaison C-N du motif isopropyle issu du *N*-isopropyle-4-nitrobenzènesulfonamide, il semble que l'acidité du milieu permet également d'activer la liaison C-H d'un motif isopropyle fixé sur une fonction sulfonamide. Par ailleurs, la non fluoration de l'ion **E**, malgré l'ajout de l'agent fluorant HF/pyridine, laisse suggérer un temps de vie court de cet ion à plus basse acidité et un piégeage rapide de cet ion par la fonction sulfonamide dans ces conditions (**E** → **D** → **3.8a**). De façon concomitante, après protonation de **A'**, l'espèce dicationique **G** peut être générée et fluorée (formation de **H**). Compte-tenu des résutats obtenus (Tableau 28, entrées 2 et 5), l'équilibre entre les formes **G** et **H** semble dépendant de la nature de la fonction azotée. Du fait d'un équilibre possible entre la forme neutre et la forme protonée des sulfonamides en conditions superacides,[289,290] la rupture de la liaison C-F est certainement plus favorable dans le cas des sulfonamides. Certainement présentes majoritairement sous forme protonées dans le milieu superacide, il se peut que la rupture de la laison C-F après la réaction instantanée d'hydrofluoration soit moins favorable dans le cas des amines (**H** → **G**).

Mécanisme 2 :

Une autre hypothèse serait l'attaque nucléophile de l'alcène sur l'ion **A'** et une rupture concertée de la liaison C-N. L'ion **I** ainsi formé (éventuellement en équilibre avec la forme aziridinium) conduirait après protonation à un dication **J** qui s'isomériserait en un dication **E** dû à un effet de répulsion de charges. La suite du mécanisme serait analogue à celui décrit précédemment. A ce stade, le mécanisme 2 permet également d'expliquer l'ensemble des résultats obtenus, hormis la formation de la pyrrolidine **3.8a** à partir de l'alcyne **3.7l**.

[289] Laughlin, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (17), 4268–4271.
[290] Menger, F. M.; Mandell, Leon. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (17), 4424–4426.

4. Conclusion et perspectives

Dans ce dernier chapitre, nous avons présenté les premiers résultats obtenus dans un projet d'activation de liaisons C-H. En utilisant la chimie des superacides, des superélectrophiles sont capables d'activer des liaisons C-H inertes permettant de développer le domaine de la fonctionnalisation C-H. Par le passé, le système $HF/SbF_5/CCl_4$ s'est révélé être un outil efficace d'activation de liaisons $C(sp^3)$-H. Une nouvelle méthode serait d'utiliser un substrat organique pouvant jouer le rôle de superélectrophile abstracteur d'hydrure après activation en milieux superacides.

En partant de sulfonamides insaturées, nous avons synthétisé des hétérocycles azotés réduits en une seule étape en milieu HF/SbF_5. La première hypothèse formulée pour la formation de ces produits serait le passage par une réaction de transfert d'hydrure de façon intra- ou intermoléculaire. Des expériences RMN *in situ* ont alors été ménées pour répondre à nos questions. Les premières expériences nous permettent d'observer un intermédiaire dicationique clé pour la compréhension du mécanisme.

L'ensemble des résultats présentés ne nous permettent pas de conclure sur le mécanisme de cette réaction propre aux dérivés de type sulfonamide. Une seconde hypothèse serait le passage par une réaction de transfert d'alkyle de façon intramoléculaire. Cette étape serait suivie par une isomérisation due à une forte répulsion de charges positives intramoléculaires, permettant une approche nucléophile de l'atome d'azote pour former les produits cycliques. Dans tous les cas, le mécanisme fait appel au piégeage d'un carbocation par une fonction sulfonamide, permettant de mettre en évidence un nouveau nucléophile compatible avec les réactions réalisées en conditions superacides HF/SbF_5. Des études supplémentaires sont en cours au laboratoire pour comprendre cette nouvelle réactivité des composés de type sulfonamide en milieux superacides.

Conclusion générale

Ces travaux avaient pour objectif d'étudier une nouvelle réactivité de composés azotés insaturés en milieu superacide HF/SbF_5. L'utilisation d'α-aminoesters chiraux nous a permis de développer une réaction d'hydrofluoration stéréocontrôlée permettant d'accéder à des aminoesters fluorés énantio-enrichis. Une nouvelle réactivité des α-aminonitriles (chiraux) a été mise en évidence et exploitée pour la synthèse de pipéridinones insaturées (chirales).

La première partie de ces travaux a été consacrée à la conception de cations chiraux superélectrophiles en milieux superacides. Les α-aminoesters chiraux se sont révélés utiles pour développer une réaction d'hydrofluoration stéréosélective d'amines insaturées. Des expériences RMN *in situ* à basse température et des analyses par diffraction de rayons X de cristaux ont permis de mettre en évidence la formation d'un superélectrophile ammonium-carboxonium chiral. De part sa conformation préférentielle adoptée en solution, la fluoration de ce superélectrophile s'est révélée diastéréosélective.

Les excès diastéréomériques obtenus sont faibles dans certains cas. La possible activation de la liaison C-F dans le milieu HF/SbF_5 pourrait expliquer l'érosion de la diastéréosélectivité observée. Cependant, il s'agit du premier exemple de réaction d'hydrofluoration diastéréosélective d'amines allyliques. La conception du superélectrophile chiral pourrait être affinée pour améliorer la diastéréosélectivité de la réaction. L'introduction de groupement plus volumineux serait une solution tout en augmentant la stabilité de la liaison C-F dans le milieu.

Dans la deuxième partie, nous avons étudié le comportement et la réactivité d'α-aminonitriles en milieu superacide HF/SbF_5. La mise en évidence par RMN *in situ* d'un intermédiaire superélectrophile ammonium-nitrilium nous a permis de développer une nouvelle réactivité de ces motifs. L'activation sous forme ammonium-nitrilium d'aminonitriles insaturés dans le milieu HF/SbF_5 conduit à la formation de pipéridinones insaturées après cyclisation. La réaction est limitée aux amines (faible tolérance aux groupements protecteurs) cependant elle peut être appliquée à la synthèse de pipéridinones chirales, en partant de dérivés d'acides aminés.

De nouvelles méthodologies de fonctionnalisation de liaisons $C(sp^3)$-H en milieux superacides sont en cours au laboratoire. La troisième partie de ce travail a permis de présenter les résultats préliminaires obtenus dans le cadre d'une réaction impliquant un possible transfert d'hydrure de façon intermoléculaire. Cette méthodologie permet de synthétiser en très peu d'étapes des hétérocycles azotés (pyrrolidines, pipéridines, …) en utilisant des sulfonamides insaturées comme substrats.

Les premiers résultats obtenus par RMN *in situ* à basse température dans le cadre de l'étude mécanistique de cette réaction, ont mis en évidence l'existence d'un intermédiaire clé dans ce processus. Des études complémentaires sont en cours pour élucider le mécanisme réactionnel de cette réaction. L'utilisation de composés marqués au deutérium pourrait nous confirmer (ou non) le passage par un transfert d'atome hydrogène. Le développement de cette réaction est envisagé dans l'avenir et d'autres molécules doivent être testeés à la fois pour évaluer les limites et le potentiel de cette réaction mais également pour valider un mécanisme réactionnel.

Partie expérimentale

1. Outils et méthodes

1.1. Suivi des réactions et purifications

L'ensemble des réactifs, solvants et verrerie utilisés disponibles commercialement proviennent de différents fournisseurs : Sigma-Aldrich, ACROS, Alfa Aesar, TCI et FluoroChem.

L'avancement des réactions est suivi par chromatographie sur couche mince (ALUGRAM Xtra SIL G/UV254, Macherey-Nagel) révélée par UV ou par une solution d'acide phosphomolibdique suivie d'un chauffage.

La séparation des bruts réactionnels est effectuée par flash chromatographie manuel ou en utilisant un appareil Combiflash Rf200 équipé de détecteurs UV (254 nm) et ELSD. Il est équipé de colonnes prépaquetées de silices de différents calibres selon la difficulté de la séparation et la quantité de produit, de marque Interchim (Puriflash 15 µm, 30 µm, 50 µm). Les rendements indiqués font référence aux produits isolés.

1.2. Outils analytiques

1.2.1. Analyses RMN

Les expériences RMN ^{1}H, ^{13}C et ^{19}F ont été réalisées avec un spectromètre Brucker Advance 400 DPX à respectivement 400 MHz, 101 MHz et 376 MHz en utilisant un solvant deutéré ($CDCl_3$, $(CD_3)_2CO$, CD_3OD, D_2O). Le C_6F_6 est utilisé comme référence externe en RMN ^{19}F. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en partie par million (ppm) relatif au solvant résiduel. Les constantes de couplage (*J*) sont données à ± 0,1 Hz. Les abréviations suivantes sont utilisées pour indiquer la multiplicité des signaux : s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quartet ; quint = quintet ; sep = septet ; hept = heptuplet ; m = multiplet ; br. = broad ; app. = apparent et les combinaisons associées, e.g. dd = doublet de doublets. La température d'acquisition des spectres RMN était de 298 ± 3 K. Des expériences DEPT135 et 2D (COSY, HSQC, HMBC et NOESY) sont également réalisées afin d'effectuer l'attribution des signaux.

1.2.2. Analyses physico-chimiques

Les analyses de spectrométrie de masse haute résolution ont été effectuées sur un appareil Bruker Q-TOF Impact HD avec une source d'ionisation à électrospray (ESI).

La rotation optique a été mésurée dans le chloroforme sur un polarimètre Anton Paar MCP 100 avec une lampe au sodium (λ 589 nm, D-line). Les valeurs $[\alpha]_D$ sont données à une temperature donnée (°C) à 10^{-1} degrées $cm^2.g^{-1}$ à une concentration en g/100mL.

Les points de fusion (Mp) ont été effectués sur un appareil Stuart SMP50 dans un capillaire en verre.

1.2.3. Analyses HPLC chirales

L'analyse HPLC des aminoesters chiraux a été effectuée par l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (Aix-Marseille Université, Plateforme de chromatographie chirale, service 432, Campus de Saint Jérôme, Avenue Escadrille Normandie Niemen, 13013 Marseille).

Le criblage des phases stationnaires chirales par HPLC est effectué sur un système chromatographique Agilent 1260 Infinity piloté par le logiciel de sélection de colonnes de SRA instruments, constitué d'une pompe modèle G1311B, d'un passeur d'échantillons modèle G1329B, de deux fours Igloo-Cil, d'un détecteur DAD modèle G1315D, d'un polarimètre Jasco OR-1590 et d'un détecteur de dichroïsme circulaire Jasco CD-2095.

Les solvants (heptane, iso-propanol et tert-butanol) de qualité HPLC sont dégazés avant utilisation.

Le signe donné par le polarimètre en ligne correspond au signe des énantiomères dans le solvant d'analyse. Le signe donné par le dichroïsme circulaire en ligne correspond au signe des énantiomères dans le solvant d'analyse et à la longueur d'onde choisie.

Les données chromatographiques sont les temps de rétention t_R en minutes, les facteurs de rétention $k_i = (t_{Ri} - t_{R0})/ t_{R0}$ et le facteur d'énantiosélectivité $\alpha = k_2/k_1$. Le t_{R0} est déterminé par injection de tri-tertio-butyl-benzène. La résolution Rs est donnée par $Rs = 1.18 (t_{R2} - t_{R1}) / (w_1 + w_2)$, avec w_i la largeur des pics à mi-hauteur.

Les excès énantiomériques sont mesurés à partir des aires des pics obtenus avec le détecteur UV à 220 nm. Les excès diastéréomériques ont également été mesurés à partir de ces aires, en faisant l'hypothèse que les deux diastéréomères ont le même coefficient de réponse en UV.

Les colonnes analytiques chirales utilisées sont les Chiralpak® AZ-H (250 x 4,6 mm, 5 microns), IE (250 x 4,6 mm, 5 microns) et IG (250 x 4,6 mm, 5 microns), commercialisées par ChiralTechnologies (Illkirch, France), les Lux-Cellulose-2 (250 x 4,6 mm, 3 microns), Lux-Cellulose-3 (250 x 4,6 mm, 3 microns), Lux-Cellulose-4 (250 x 4,6 mm, 3 microns) et Lux-Amylose-1 (250 x 4,6 mm, 5 microns), commercialisées par Phenomenex.

L'analyse des aminonitriles chiraux par HPLC a été effectuée au laboratoire sur un appareil VWR LaChromElite équipé d'un detecteur Hitachi Diode Array L-2455, d'une pompe Hitachi L-2130, d'un AutoSampler Hitachi L-2200 et de colonnes chirales ChiralCell OD-H (150 mm x 4,6 mm, 5 microns), AS-H (250 mm x 4,6 mm, 5 microns).

1.3. Manipulation de HF et de SbF_5 et réaction en milieu superacide

L'acide fluorhydrique est contenu dans une bouteille B20. Il est condensé dans un flacon en Téflon® et stocké au congélateur à -30 °C. Le pentafluorure d'antimoine est un liquide visqueux incolore disponible commercialement (Advance Research Chemicals, Inc (ARC), USA) et conservé dans un flacon en Téflon® à température ambiante. L'acide fluorhydrique et le pentafluorure d'antimoine sont des composés très toxiques et très corrosifs. Ils doivent être manipulés par des chimistes expérimenté(e)s et formé(e)s à leur manipulation, avec tous les dispositifs de protection individuelle et collective nécessaire.

Les mélanges HF/SbF_5 sont préparés dans des flacons en Téflon®. Pour cela, le volume de HF est mesuré à l'aide d'une éprouvette graduée en plastique puis introduit dans le réacteur en Téflon® positionné dans un bain d'acétone refroidie à l'azote liquide à la température souhaitée. Le volume de

SbF_5 est ensuite mesuré avec une éprouvette en verre et ajouté dans le réacteur contenant le HF sous agitation magnétique. La solution obtenue est alors maintenue à la température de la réaction.

Le pourcentage molaire de SbF_5 est calculé à partir du rapport volumique de HF et de SbF_5. Les mélanges utilisés habituellement au laboratoire sont les mélanges HF/SbF_5 (v/v) : 14/1 (2 mol% SbF_5), 7/1 (4 mol% SbF_5), 3/1 (8 mol% SbF_5), 2/1 (12 mol% SbF_5) et 1/1 (22 mol% SbF_5).

1.4. RMN *in situ* à basse température

Dans un réacteur en Téflon® maintenu à la température souhaitée contenant un mélange HF/SbF_5, le substrat étudié est ajouté sous agitation magnétique. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant quelques instants à la même température puis une fraction de celui-ci est prélevée à l'aide d'une pipette en plastique puis introduit dans un tube RMN en Téflon®. Ce dernier est ensuite introduit dans un tube RMN classique contenant de l'acétone deutérée comme référence externe et maintenu à la température d'analyse.

L'ensemble des expériences est réalisé en mode semi-automatique à basse température, ce qui permet de régler les paramètres de résolution, le temps d'accumulation et la température en fonction du composé étudié.

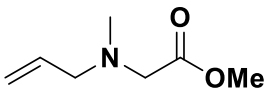
Tous les spectres RMN ^1H présentent deux signaux majoritaires dans un intervalle de déplacements chimiques compris 8 et 12 ppm. Ces deux signaux sont attribués aux espèces superacides protiques présentes dans le milieu.

2. Chapitre 1 : Activation superélectrophile ammonium-carboxonium : exploitation de dications chiraux en milieu superacide

2.1. Experimental procedures and characterisation data

2.1.1. Synthesis of starting materials

Compound 1.2a: *methyl N-allyl-N-methylglycinate*



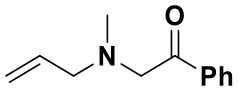
N-methylallylamine (30 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (45 mmol, 1.5 equiv.) was mixed in acetone (40 mL) then allyl bromide (30 mmol, 1.0 equiv.) was added at 0 °C. After 24 h at room temperature, the crude mixture was diluted with diethyl ether, filtered over a pad of celite and solvents were evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7) to give 3.64 g (85%) of pure aminoester **1.2a** as pale yellow oil. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[291]

Rf: 0.40 (Eluent: EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 5.81 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.3 Hz, 1H), 5.17 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.09 (dm, *J* = 10.2 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 170.8 (CO), 136.1 (CH), 116.6 (CH_2), 59.4 (CH_2), 56.8 (CH_2), 50.4 (OMe), 41.1 (CH_3).

Compound 1.2b: *2-(allyl(methyl)amino)-1-phenylethan-1-one*



The *N*-methylallylamine (2.13 g, 30.0 mmol, 3.0 equiv.) was diluted in 30 mL of dichloromethane then 10 mL of a solution of 2-bromoacetophenone (2.00 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) in dichloromethane was added slowly at room temperature. The mixture was stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction, the crude mixture was diluted with dichloromethane. The organic phase was washed 3 times with water and 1 time with brine. Then organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo to lead to 1.78 g (94%) of **1.2b** as an orange oil. The product was

[291] Liu, F.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Karam, O.; Thibaudeau, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (22), 4789.

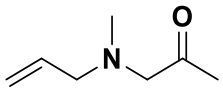
used without purification. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[292]

Rf: 0.50 (Eluent: EtOAc/PE 4/6)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.03 – 7.94 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 5.93 – 5.79 (ddt, *J* = 17.1, *J* = 10.2, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.27 – 5.13 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 197.6 (CO), 136.2 (C_{aro}), 135.4 (CH), 133.3 (CH_{aro}), 128.7 (CH_{aro}), 128.3 (CH_{aro}), 118.5 (CH_2), 62.9 (CH_2), 61.2 (CH_2), 43.0 (CH_3).

Compound 1.2c: *1-(allyl(methyl)amino)propan-2-one*

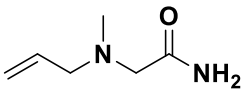


N-methylallylamine (7.0 mmol, 1.0 equiv.) was diluted in THF (14 mL) and Et_3N (7.7 mmol, 1.1 equiv.) and chloroacetone (7.7 mmol, 1.1 equiv.) were added successively. Then the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The crude mixture was acidified with an aqueous solution of HCl 2M until pH 1 and the aqueous phase was extracted twice by diethyl ether to remove impurities. The acid solution was neutralized with an aqueous solution of NaOH 2M until pH 13 and extracted 3 times by dichloromethane. The combined organic layer were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The crude residue obtained was purified by column chromatography over silica gel ($CHCl_3$/MeOH/Et_3N 1/0/0; 98/1/1) to give **1.2c** (0.41 g, 46%) as a yellow oil. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[293]

Rf: 0.45 (Eluent: $CHCl_3$/MeOH/Et_3N 98/1/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.93 – 5.79 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.24 – 5.11 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

Compound 1.2d: *2-(allyl(methyl)amino)acetamide*



N-methylallylamine (10 mmol, 1.0 equiv.) and Et_3N (11 mmol, 1.1 equiv.) was mixed in 20 mL of THF and chloroacetamide (11 mmol, 1.1 equiv.) was added. The mixture was stirred at room temperature

[292] Zhang, J.; Chen, Z.-X.; Du, T.; Li, B.; Gu, Y.; Tian, S.-K. *Org. Lett.* **2016**, *18* (19), 4872–4875.
[293] Hassner, A.; Maurya, R.; Friedman, O.; Gottlieb, H. E.; Padwa, A.; Austin, D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (17), 4539–4546.

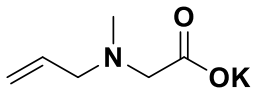
during 24 h. The reaction media was filtered over a pad of celite and the filtrate was concentrated. The crude residue was acidified with a solution of HCl 6M until pH 2 and washed with Et_2O (3x). The aqueous layer was neutralized with a solution of NaOH 1M until pH 10 and extracted 3 times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The amino-amide **1.2d** (0.72 g, 56%) was obtained as a white solid and used without purification. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[294]

Rf: 0.20 (Eluent: EtOAc)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.04 (br s, 1H), 5.84, (br s, 1H), 5.81 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.4 Hz, 1H), 5.22 – 5.15 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

Mp: 55-56 °C

Compound 1.2e: *potassium N-allyl-N-methylglycinate*



The substrate **1.2a** (1.17 g, 8.2 mmol) was solubilized in 6 mL in an aqueous solution of KOH (10 % weight) and the mixture was stirred at room temperature overnight. Water was evaporated under vacuum and the product was lyophilized. The compound **1.2e** was obtained in quantitative yield (1.37 g) as a white powder.

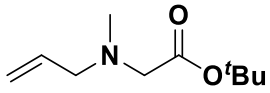
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm) 5.88 – 5.78 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, 1H), 5.25 – 5.11 (m, 2H), 3.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.20 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ (ppm) 178.6 (CO), 134.3 (CH), 118.9 (CH_2), 60.1 (CH_2), 59.3 (CH_2), 41.3 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 130.0867, calc'd $C_6H_{12}NO_2$ requires 130.0862.

Mp: 75-77 °C

Compound 1.2f: *tert*-butyl *N*-allyl-*N*-methylglycinate



N-methylallylamine (3.5 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (5.3 mmol, 1.5 equiv.) was mixed in acetone (5 mL) and tert-butylbromoacetate (30.0 mmol, 1.0 equiv.) was added at 0 °C. After 24 h at room temperature, the crude mixture was diluted with diethyl ether, filtered over a pad of celite and solvents

[294] Zhang, J.; Chen, Z.-X.; Du, T.; Li, B.; Gu, Y.; Tian, S.-K. *Org. Lett.* **2016**, *18* (19), 4872–4875.

were evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 1/9 to 3/7) to give **1.3f** (0.51 g, 79%) as a colorless oil.

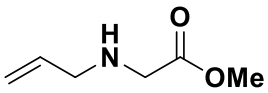
Rf: 0.55 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.93 – 5.81 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.6 Hz, 1H), 5.16 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.3 (CO), 135.5 (CH), 118.1 (CH_2), 81.0 (C), 60.22 (CH_2), 58.5 (CH_2), 42.3 (CH_3), 28.3 ($3CH_3$).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 186.1491, calc'd $C_{10}H_{20}NO_2$ requires 186.1494.

Compound 1.2g: *methyl allylglycinate*

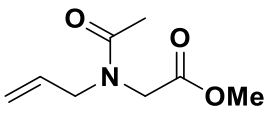


Methyl-2-bromoacetate (3.06 g, 20.0 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise during 2 hours to a solution of allylamine (4.57 g, 80.0 mmol, 4.0 equiv.) in 30 mL of THF. After one day reaction at room temperature, the mixture was diluted with 40 mL of EtOAc and washed 2 time with a solution of NaOH 1N and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The crude was purified by flash chromatography (DCM/MeOH 1/0 to 98/2) to give aminoester **1.2g** (1.02 g, 40%) as a yellow oil. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[295]

Rf: 0.35 (Eluent: DCM/MeOH 98/2)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.89 – 5.79 (m, 1H), 5.20 – 5.08 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.24 (dd, *J* = 6.1, 1.2 Hz, 2H), 1.61 (br. s, 1H).

Compound 1.2h: *methyl N-acetyl-N-allylglycinate*



NaH (60% in mineral oil) (1.11 g, 27.8 mmol, 1.5 equiv.) was added at 0 °C to a solution of *N*-allylacetamide (1.84 g, 18.5 mmol, 1.0 equiv.) in 30 mL of DMF and the mixture was stirred 10 min at 0 °C. Then, methyl-2-bromoacetate (3.12 g, 20.4 mmol, 1.1 equiv.) was added to the solution. After 24 h reaction at room temperature, the mixture was hydrolysed with 30 mL of water and extracted 3 times with Et_2O. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The

[295] Everett, R. K.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (18), 9041–9056.

crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7 to 1/1) to give amido-ester **1.2h** (1.50 g, 49%) as a yellow oil (with a mixture of rotamers 1/3).

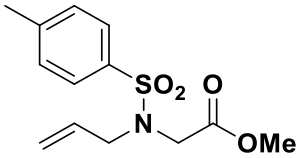
Rf: 0.40 (Eluent: EtOAc/PE 1/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) *maj:* 5.87 – 5.66 (m, 1H), 5.35 – 5.08 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); *min:* 5.87 – 5.66 (m, 1H), 5.35 – 5.08 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) *maj:* 171.4 (CO), 170.1 (CO), 132.5 ($CH_{C=C}$), 117.5 ($CH_{2C=C}$), 52.2 (OMe), 52.2 (CH_2), 47.0 (CH_2), 21.2 (CH_3); *min:* 170.8 (CO), 169.8 (CO), 133.0 ($CH_{C=C}$), 118.3 ($CH_{2C=C}$), 52.6 (OMe), 49.3 (CH_2), 49.2 (CH_2), 21.6 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 194.0781, calc'd $C_8H_{13}NNaO_3$ requires 194.0793.

Compound 1.2i: *methyl N-allyl-N-tosylglycinate*



Allyl-4-methylbenzenesulfonamide (2.11 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (2.76 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv.) were mixed in 100 mL of acetone and 2-methylbromoacetate (1.68 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv.) was added. After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was filtered over pad of celite and solvents were evaporated. The crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 1/9 to 2/8) to give the desired product **1.2i** (2.52 g, 89%) as yellow solid. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[296]

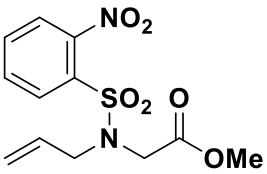
Rf: 0.25 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.75 – 5.62 (m, 1H), 5.24 – 5.11 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Mp: 49-51 °C

[296] Musacchio, A. J.; Nguyen, L. Q.; Beard, G. H.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (35), 12217–12220.

Compound 1.2j: *methyl N-allyl-N-((2-nitrophenyl)sulfonyl)glycinate*



Allyl-2-nitrobenzenesulfonamide (2.42 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (2.76 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv.) were mixed in 100 mL of acetone and 2-methylbromoacetate (1.68 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv.) was added. After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was filtered over pad of celite and solvents were evaporated. The crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 2/8) to give the desired product **1.2j** (3.14 g, quant.) as brown oil.

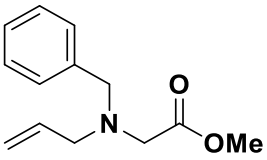
Rf: 0.35 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.12 – 8.05 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 5.72 (ddt, *J* = 16.8, 10.4, 6.5 Hz, 1H), 5.29 – 5.15 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 169.3 (CO), 148.0 (C_{aro}), 133.8 ($CH_{C=C}$), 133.5 (C_{aro}), 131.9 (CH_{aro}), 131.9 (CH_{aro}), 131.0 (CH_{aro}), 124.38 (CH_{aro}), 120.5 ($CH_{2C=C}$), 52.4 (OMe), 51.1 (CH_2), 47.1 (CH_2).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 337.0477, calc'd $C_{12}H_{14}N_2NaO_6S$ requires 337.0470.

Compound 1.2k: *methyl N-allyl-N-benzylglycinate*



Glycine methyl ester hydrochloride (1.26 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) was mixed with trimethylamine (1.01 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) in 25 mL of dichloromethane during 15 min. Then, $MgSO_4$ (3.00 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv.) and benzaldehyde were added to the mixture. The reaction medium was stirred at room temperature during 3h30 and then, filtered over cotton and evaporated to give a white solid. This one was solubilized in 25 mL of methanol and $NaBH_4$ (0.50 g, 13.0 mmol, 1.3 equiv.) was added portion wise at 0 °C. After stirring overnight at room temperature, the mixture was diluted with 50 mL of water and the aqueous layer was extracted 4 times with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give a colorless oil (1.80 g, quant.). This compound was used in the next step without purification.

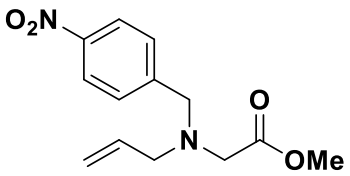
Secondary amine (1.80 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) was solubilized in 20 mL acetonitrile and K_2CO_3 (2.07 g, 15.0 mmol, 1.5 equiv.) and allyl bromide (0.90 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) were added. After stirring overnight at room temperature, the reaction was hydrolysed with 50 mL of water and extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$,

filtered and evaporated. The crude was purified by flash column chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 1/9) to give the desired product **1.2k** (1.20 g, 55%) as a colorless oil. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[297]

Rf: 0.85 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.34 – 7.12 (m, 5H), 5.83 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.5 Hz, 1H), 5.17 (app. ddd, *J* = 17.2, 3.2, 1.5 Hz, 1H), 5.11 (ddt, *J* = 10.2, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.22 (dm, *J* = 6.5 Hz, 2H).

Compound 1.2l: *methyl N-allyl-N-(4-nitrobenzyl)glycinate*



4-nitro-benzaldehyde (1.21 g, 8.0 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in 20 mL chloroform and MgSO4 (2.36 g, 9.6 mmol, 1.2 equiv.) and allylamine (0.72 mL, 9.6 mmol, 1.2 equiv.) were added. The mixture was stirred 3 h at room temperature and then filtered over Büchner and the solvents were evaporated to obtain a yellow oil. After solubilisation in 35 mL of methanol, $NaBH_3CN$ (0.65 g, 10.4 mmol, 1.3 equiv.) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was hydrolysed with 50 mL of water and extracted 3 times with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 1/9 to 3/7) to obtain a brown oil (0.54 g, 34%).

Secondary amine (0.20 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) was diluted in 3 mL of acetonitrile and K_2CO_3 (0.28 g, 2.0 mmol, 2.0 equiv.) and methyl-2-bromoacetate (0.11 mL, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) were added. After stirring overnight at room temperature, the mixture was hydrolysed with 10 mL of water and extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. After purification by flash chromatography (EtOAc/ PE 0/1 to 2/8) of the crude, the product **1.2l** (0.21 g, 81%) was obtained as a yellow oil.

Rf: 0.75 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

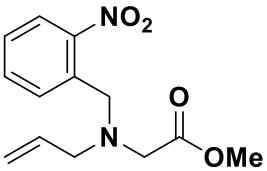
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.84 (ddt, *J* = 16.6, 10.1, 6.5 Hz, 1H), 5.23 (app. ddd, *J* = 17.2, 3.2, 1.5 Hz, 1H), 5.18 (ddt, *J* = 10.2, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171.6 (CO), 147.4 (C_{aro}), 147.1 (C_{aro}), 135.0 ($CH_{C=C}$), 129.5 (CH_{aro}), 123.7 (CH_{aro}), 118.7 ($CH_{2C=C}$), 57.2 (CH_2), 57.0 (CH_2), 53.8 (CH_2), 51.6 (OMe).

[297] Wang, X.; Li, J.; Yuan, T.; You, B.; Xie, G.; Lv, X. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (16), 8984–8994.

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 265.1185, calc'd $C_{13}H_{17}N_2O_4$ requires 265.1188.

Compound 1.2m: *methyl N-allyl-N-(2-nitrobenzyl)glycinate*



This product **1.2m** was synthesized following the same procedure as the compound **1.2l** (1.65 g, 89% over 2 steps).

Rf: 0.40 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

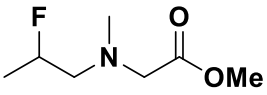
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.81 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (td, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 5.75 (ddt, *J* = 16.6, 10.1, 6.5 Hz, 1H), 5.16 (app. ddd, *J* = 17.2, 3.2, 1.5 Hz, 1H), 5.10 (ddt, *J* = 10.2, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171.8 (CO), 149.9 (C_{aro}), 135.2 ($CH_{C=C}$), 134.8 (C_{aro}), 132.7 (CH_{aro}), 131.1 (CH_{aro}), 128.1 (CH_{aro}), 124.5 (CH_{aro}), 118.2 ($CH_{2C=C}$), 56.8 (CH_2), 54.9 (CH_2), 53.9 (CH_2), 51.5 (OMe).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 265.1181, calc'd $C_{13}H_{17}N_2O_4$ requires 265.1187.

2.1.1. Superacidic reactions of unsaturated aminoesters

Compound 1.3a: *methyl 2-(N-(2-fluoropropyl)-N-methylamino)-acetate*



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 8 mol% SbF_5) at -20 °C was added the allylic derivative **1.2a** (1.1 mmol, 158 mg). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 10 min, then neutralized with water/ice/Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel (EtOAc/PE 0/1 to 2/8) to obtain the fluorinated compound **1.3a** (118 mg, 65%) as a colorless oil. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[291]

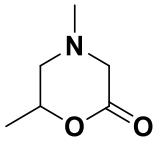
Rf: 0.40 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.77 (dm, J_{HF} = 49.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.25 (dd, J_{HF}= 23.6, 6.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171.8 (CO), 89.9 (d, J_{C-F} = 166 Hz, CHF), 62.1 (d, J_{C-F} = 20 Hz, CH_2), 58.8 (d, J_{C-F} = 2 Hz, CH_2), 51.8 (CH_3), 43.3 (d, J_{C-F} = 1 Hz, CH_3), 19.5 (d, J_{C-F} = 22 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$,) δ (ppm) -175.7.

Compound 1.4: *4,6-dimethylmorpholin-2-one*



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 22 mol% SbF_5) at -20 °C was added the allylic derivative **1.2a** (0.33 mmol, 48 mg). The mixture was magnetically stirred at 0 °C for 8 hours, then hydrolysed on ice and neutralized up with Na_2CO_3 to pH 9-10. The basified layer was extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel (EtOAc/PE 5/5 to 1/0) to obtain the morpholinone **1.4** (0.30 mmol, 38 mg, 90%) as clear yellow oil.

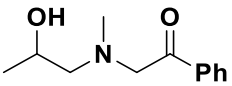
Rf: 0.35 (Eluent: EtOAc)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.67 – 4.56 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 17.4, 1.5 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.82 (ddd, *J* = 12.3, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (dd, *J* = 12.3, 9.2 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 168.1 (CO), 76.1 (CH), 57.7 (CH_2), 56.7 (CH_2), 44.9 (CH_3), 19.3 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 130.0798, calc'd $C_6H_{12}NO_2$ requires 130.0790.

Compound 1.5b: *2-((2-hydroxypropyl)(methyl)amino)-1-phenylethan-1-one*



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 22 mol% SbF_5) at -20 °C was added the allylic derivative **1.2b** (0.55 mmol, 104 mg). The mixture was magnetically stirred at 0 °C for 10 min, then hydrolysed on ice and neutralized up with Na_2CO_3 to pH 9-10. The basified layer was extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel (DCM/MeOH 99/1) to obtain contaminated hydroxylated compound **1.5b** (66 mg, 58%) as brown oil. It is noteworthy that this product is unstable on silica.

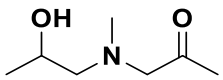
Rf: 0.30 (Eluent: DCM/MeOH 99/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 4.11 (br s, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 12.0, 11.2 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 142.3 (C_{aro}), 128.4 (CH_{aro}), 128.2 (CH_{aro}), 125.8 (CH_{aro}), 95.1 (CO), 65.4 (CH), 65.0 (CH_2), 61.3 (CH_2), 45.8 (CH_3), 19.0 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M\text{-}OH]^+$ 190.1237, calc'd $C_{12}H_{16}NO$ requires 190.1226, found $[M+H]^+$ 208.1334, calc'd $C_{12}H_{18}NO_2$ requires 208.1332.

Compound 1.5c: *1-((2-hydroxypropyl)(methyl)amino)propan-2-one*



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 22 mol% SbF_5) at -20 °C was added the allylic derivative **1.2c** (0.77 mmol, 98 mg). The mixture was magnetically stirred at 0 °C for 2 hours, then hydrolysed on ice and neutralized up with Na_2CO_3 to pH 9-10. The basified layer was extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel (DCM/MeOH 95/5) to obtain the hydroxylated compound **1.5c** (17 mg, 15%). It is noteworthy that this product is unstable on silica.

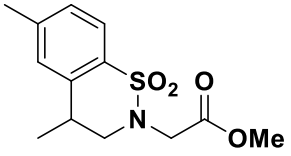
Rf: 0.45 (Eluent: DCM/MeOH 95/5)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.10 – 4.00 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.71 (dd, *J* = 12.0, 11.0 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 94.0 (CO), 65.2 (CH), 63.4 (CH_2), 61.4 (CH_2), 45.8 (CH_3), 25.6 (CH_3), 19.0 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M\text{-}OH]^+$ 128.1075, calc'd $C_7H_{14}NO$ requires 128.1070, found $[M+H]^+$ 146.1181, calc'd $C_7H_{16}NO_2$ requires 146.1176.

Compound 1.6i: *methyl 2-(4,6-dimethyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)acetate*



To a HF/SbF_5 mixture (3 mL, 12 mol% SbF_5) at -20 °C was added the allylic derivative **1.2i** (0.20 mmol, 57 mg). The mixture was magnetically stirred at -20 °C for 10 min, then hydrolysed on ice and neutralized up with Na_2CO_3 to pH 9-10. The basified layer was extracted with dichloromethane (x3).

The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel (EtOAc/PE 0/1 to 3/7) to obtain the product **1.6i** (0.16 mmol, 45 mg, 90%) as colorless oil.

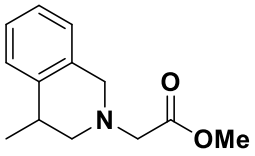
Rf: 0.25 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 13.7, 5.7 Hz, 2H), 3.71 (s, *J* = 7.7 Hz, 4H), 3.57 (dd, *J* = 13.7, 9.9 Hz, 2H), 3.40 – 3.28 (m, 1H), 2.39 (s, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 169.2 (CO), 143.0 (C_{aro}), 139.8 (C_{aro}), 134.0 (C_{aro}), 128.3 (CH_{aro}), 128.0 (CH_{aro}), 123.9 (CH_{aro}), 53.8 (CH_2), 52.4 (OMe), 48.8 (CH_2), 29.2 (CH), 21.8 (CH_3), 18.4 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 306.0785, calc'd $C_{13}H_{17}NNaO_4S$ requires 306.0771.

Compound 1.6k: *methyl 2-(4-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)acetate*



To a HF/SbF_5 mixture (2 mL, 2 mol% SbF_5) at -20 °C was added the allylic derivative **1.2k** (0.32 mmol, 70 mg). The mixture was magnetically stirred at -20 °C for 10 min, then hydrolysed on ice and neutralized up with Na_2CO_3 to pH 9-10. The basified layer was extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel (DCM/MeOH 99/1 to 98/2) to obtain the product **1.6k** (0.21 mmol, 45 mg, 64%) as colorless oil.

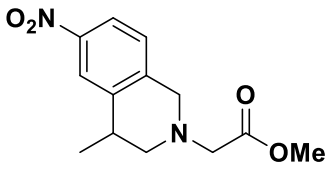
Rf: 0.40 (Eluent: DCM/MeOH 98/2)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 3.41 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171.1 (CO), 139.3 (C_{aro}), 134.1 (C_{aro}), 127.6 (CH_{aro}), 126.5 (CH_{aro}), 126.4 (CH_{aro}), 125.8 (CH_{aro}), 59.2 (CH_2), 58.4 (CH_2), 56.1 (CH_2), 51.8 (OMe), 32.9 (CH), 20.4 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 220.1331, calc'd $C_{13}H_{18}NO_2$ requires 220.1338.

Compound 1.6l: *methyl 2-(4-methyl-6-nitro-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)acetate*



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 22 mol% SbF_5) at -20 °C was added the allylic derivative **1.2l** (0.17 mmol, 47 mg). The mixture was magnetically stirred at 0 °C for 2 h, then hydrolysed on ice and neutralized up with Na_2CO_3 to pH 9-10. The basified layer was extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel (EtOAc/PE 0/1 to 3/7) to obtain the product **1.6l** (0.12 mmol, 32 mg, 68%) as colorless oil.

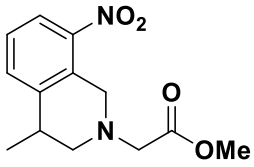
Rf: 0.25 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 15.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (s, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.21 – 3.10 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* = 11.1, 4.7 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.8 (CO), 146.9 (C_{aro}), 141.9 (C_{aro}), 141.3 (C_{aro}), 127.4 (CH_{aro}), 123.0 (CH_{aro}), 120.9 (CH_{aro}), 58.7 (CH_2), 57.4 (CH_2), 55.6 (CH_2), 51.9 (OMe), 33.3 (CH), 20.3 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 265.1196, calc'd $C_{13}H_{17}N_2O_4$ requires 265.1188.

Compound 1.6m: *methyl 2-(4-methyl-8-nitro-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)acetate*



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 22 mol% SbF_5) at -20 °C was added the allylic derivative **1.2m** (0.37 mmol, 98 mg). The mixture was magnetically stirred at 0 °C for 30 min, then hydrolysed on ice and neutralized up with Na_2CO_3 to pH 9-10. The basified layer was extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel (EtOAc/PE 0/1 to 3/7) to obtain the product **1.6m** (0.25 mmol, 67 mg, 68%) as colorless oil.

Rf: 0.30 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

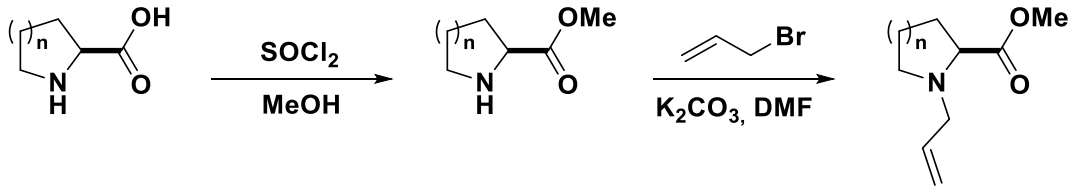
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 2.98 (dd, *J* = 11.3, 5.1 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.9 (CO), 147.7 (C_{aro}), 142.9 (C_{aro}), 133.6 (C_{aro}), 130.4 (CH_{aro}), 126.9 (CH_{aro}), 122.6 (CH_{aro}), 58.8 (CH_2), 56.7 (CH_2), 53.8 (CH_2), 51.9 (OMe), 33.7 (CH), 21.2 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 265.1198, calc'd $C_{13}H_{17}N_2O_4$ requires 265.1188.

2.1.2. Synthesis of chiral allylic-aminoesters

The compounds **1.7a-b** were synthesized in two steps from its enantiopur aminoacid following the general procedure **A**:

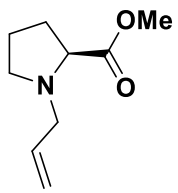


General procedure **1.A**:

To a suspension of the appropriate amino-acid (8.0 mmol, 1.0 equiv.) in 15 mL of dry methanol, thionyl chloride (2.0 mmol, 2.0 equiv.) was added slowly at 0 °C and stirred for 3 hours at reflux. After the completion of reaction, the reaction mixture was concentrated in vacuo and crystallized by dry diethylether to give the hydrochloride salt of the aminoester.

The ammonium salt (3.0 mmol, 1.0 equiv.) was solubilized in DMF (10 mL) and K_2CO_3 (15.0 mmol, 5.0 equiv.) and allyl bromide (3.0 mmol, 1.0 equiv.) was added successively. The mixture was stirred 24 h and diluted water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified by column chromatography (EtOAc/PE) to obtain the allylic derivative as a colorless oil.

Compound (*S*)-1.7a: *methyl allyl-L-prolinate*



Compound **(*S*)-1.7a** was prepared following the general procedure **1.A** starting from *L*-proline. Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1 to 1/9) provided the title compound (690 mg) as a colorless oil with a total yield of 64%.

The corresponding enantiomer **(*R*)-1.7a** (390 mg) was obtained following the same procedure **1.A** starting from *D*-proline in 47% yield.

Rf: 0.45 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 5.90 – 5.77 (m, 1H), 5.13 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.01 (dm, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (dd, *J* = 13.5, 5.8 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 13.2, 7.3 Hz, 1H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.91 – 1.68 (m, 3H).

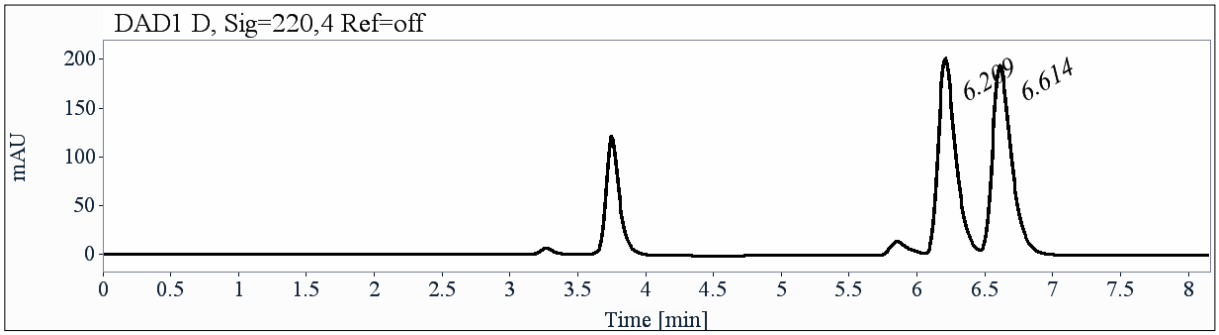
^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 174.7 (CO), 137.3 (CH), 116.8 (CH_2), 65.5 (CH), 57.7 (CH_2), 53.6 (CH_2), 51.7 (OMe), 29.9 (CH_2), 24.0 (CH_2).

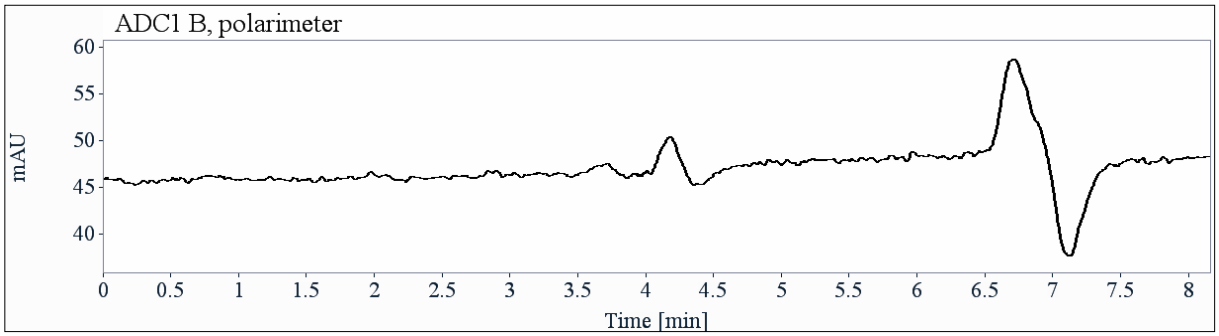
HRMS-ESI^{+} (m/z): found $[M+H]^{+}$ 170.1154, calc'd $C_9H_{16}NO_2$ requires 170.1175, found $[M+Na]^{+}$ 192.0960, calc'd $C_9H_{15}NNaO_2$ requires 192.0995.

$[\alpha]_D^{20}$ -85.0 (c = 0.10, $CHCl_3$).

HPLC analysis: Chiralpak AZ-H, Heptane/iso-propanol (98/2), 1 mL/min, UV 220 nm and polarimetry detection.

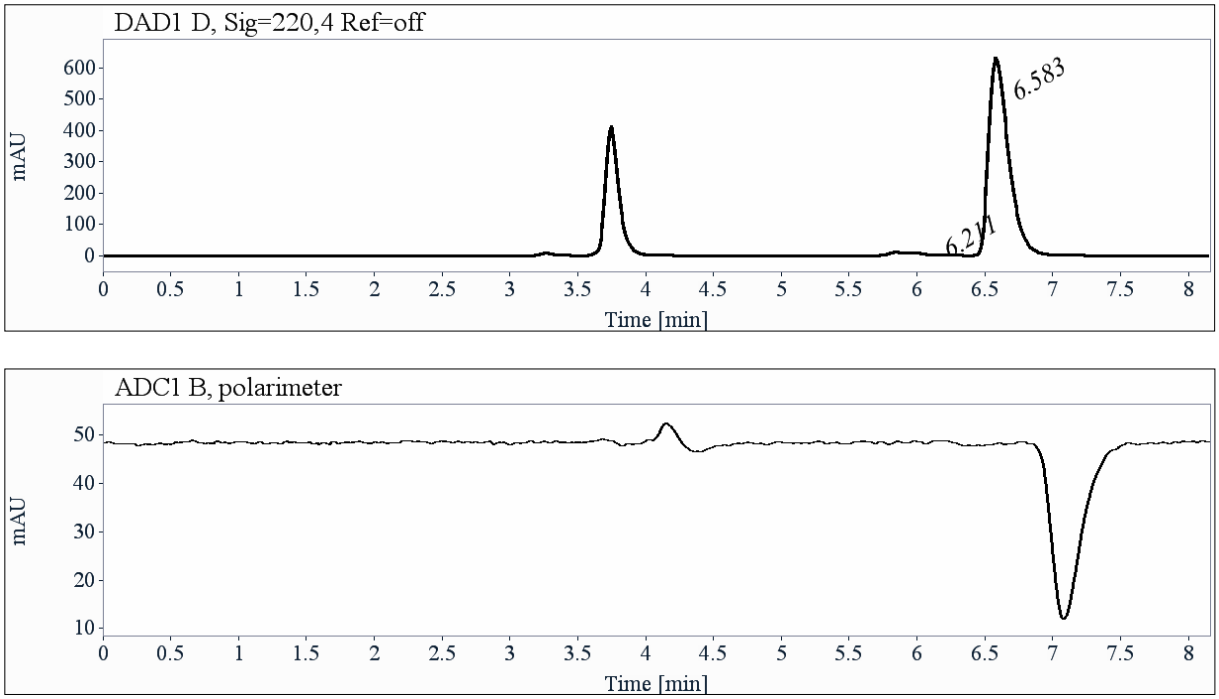
*Racemic mixture of **(S)-1.7a** and **(R)-1.7a***





t_R (min)	Area	%	k	α	Rs
6.21	1795	48.82	1.10		
6.61	1882	51.18	1.24	1.12	1.67
Total	3677	100.00			

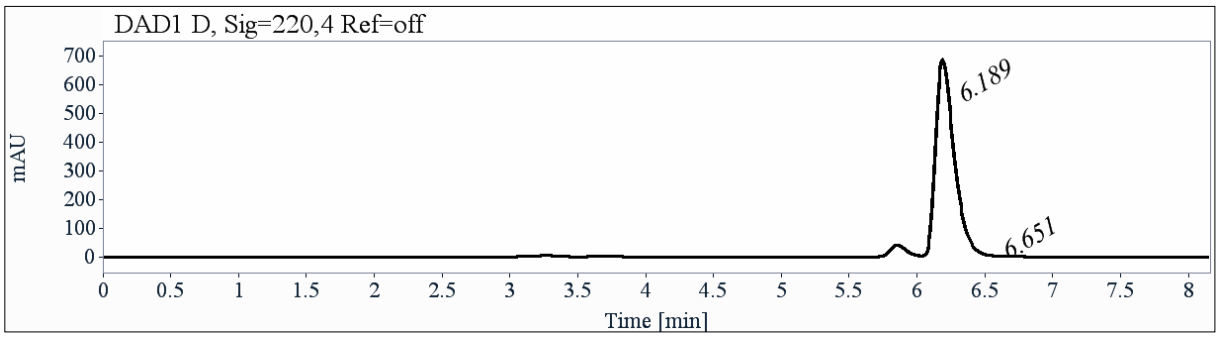
*Compound **(S)-1.7a***

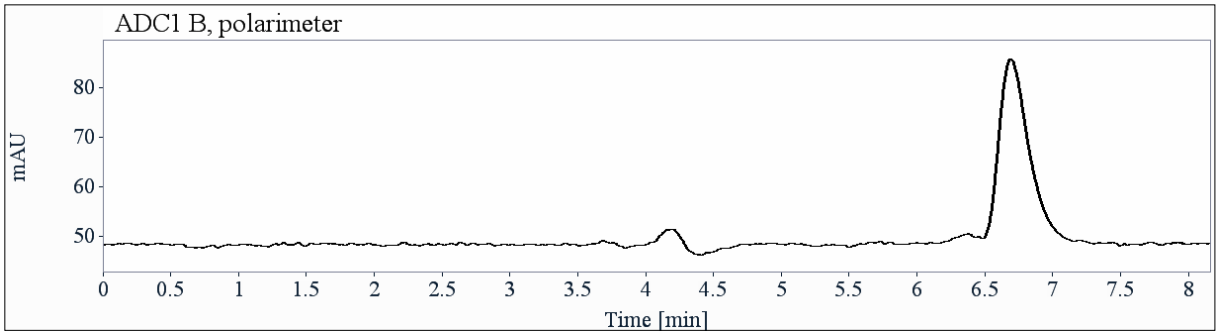


t_R (min)	Area	%	k
6.21	2	0.03	1.11
6.58	6477	99.97	1.23
Total	6478	100.00	

e.e. = 99.5%

*Compound **(R)-1.7a***

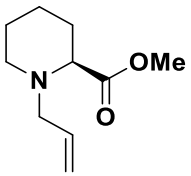




t_R (min)	Area	%	k
6.19	6550	99.95	1.10
6.65	3	0.05	1.25
Total	6553	100.00	

e.e. = 99.5%

Compound (*S*)-1.7b: *methyl (S)-1-allylpiperidine-2-carboxylate*



Compound **(*S*)-1.7b** was prepared following the general procedure **1.A** starting from *L*-pipecolic acid. Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1 to 2/8) provided the title compound (450 mg) as a colorless oil with a total yield of 85%.

The corresponding enantiomer **(*R*)-1.7b** (390 mg) was obtained following the same procedure **1.A** starting from *D*-pipecolic acid in 77% yield.

Rf: 0.50 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.93 – 5.80 (m, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.22 (dd, *J* = 13.5, 5.5 Hz, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.90 (dd, *J* = 13.5, 8.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.86 – 1.59 (m, 5H), 1.32 (m, 1H).

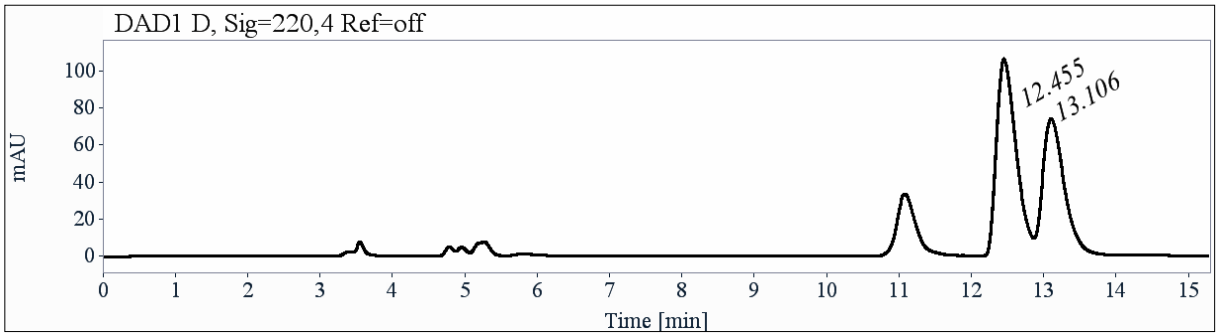
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 174.3 (CO), 134.8 (CH), 118.2 (CH_2), 65.1 (CH), 59.8 (CH_2), 51.8 (OMe), 51.0 (CH_2), 29.8 (CH_2), 25.3 (CH_2), 22.9 (CH_2).

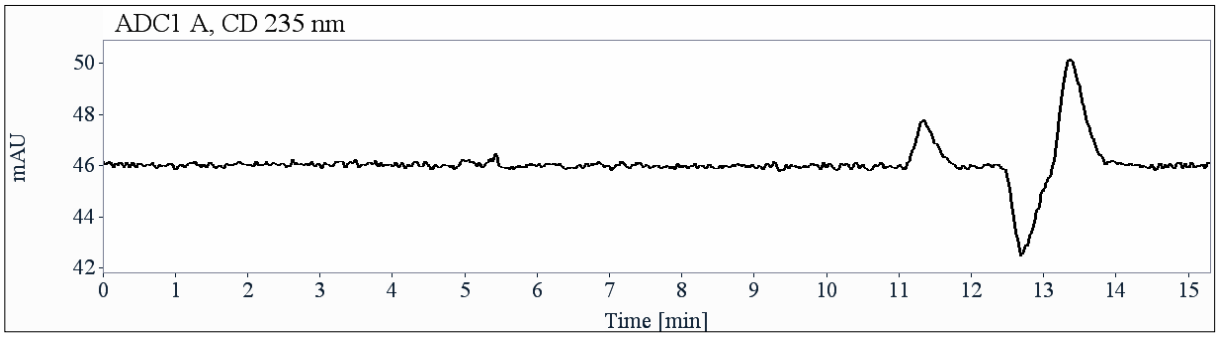
HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 184.1305, calc'd $C_{10}H_{18}NO_2$ requires 184.1332, found $[M+Na]^+$ 206.1120, calc'd $C_{10}H_{17}NNaO_2$ requires 206.1151.

$[\alpha]_D^{20}$ -53.8 (c = 0.16, $CHCl_3$).

HPLC analysis: Chiralpak IG, Heptane/tert-butanol (98/2), 1 mL/min, UV 220 nm and CD 235 nm detection.

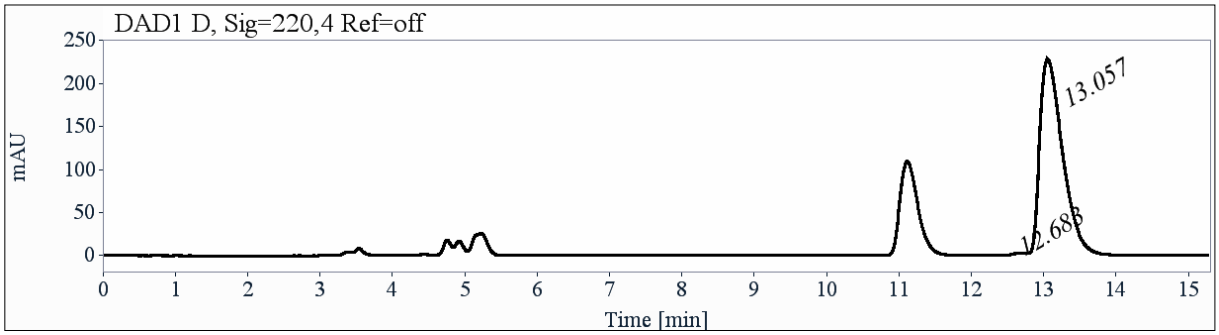
*Racemic mixture of **(S)-1.7b** and **(R)-1.7b***

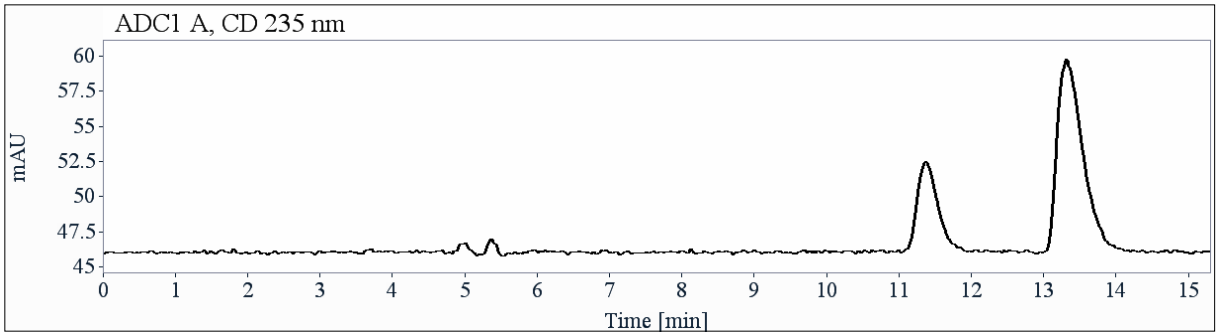




t_R (min)	Area	%	k	α	Rs
12.45	2013	56.40	3.22		
13.11	1556	43.60	3.44	1.07	1.25
Total	3569	100.00			

*Compound **(S)-1.7b***

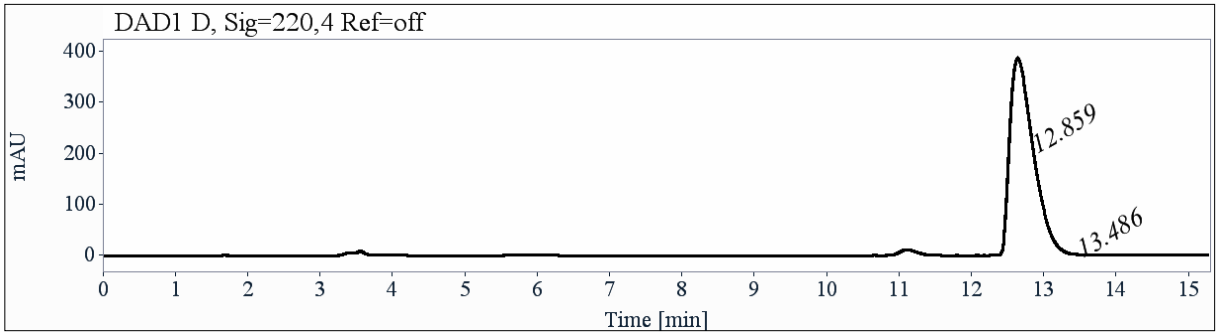


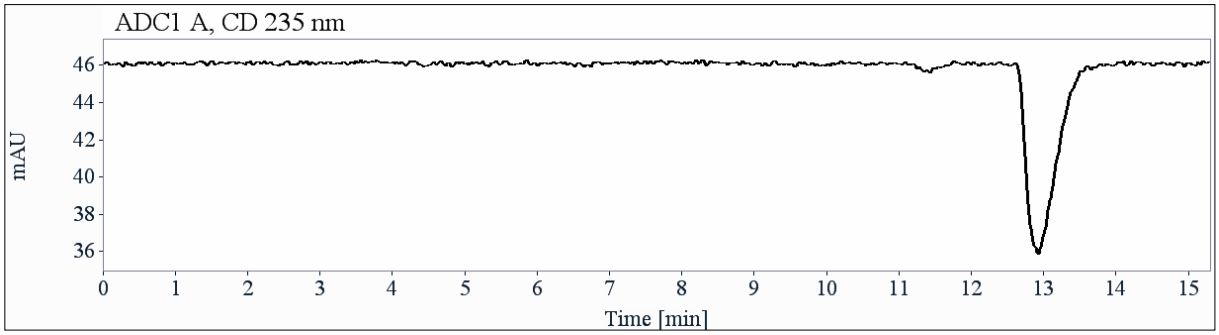


t_R (min)	Area	%	k
12.68	31	0.62	3.30
13.06	4990	99.38	3.43
Total	5021	100.00	

e.e. = 98.5%

*Compound **(R)-1.7b***

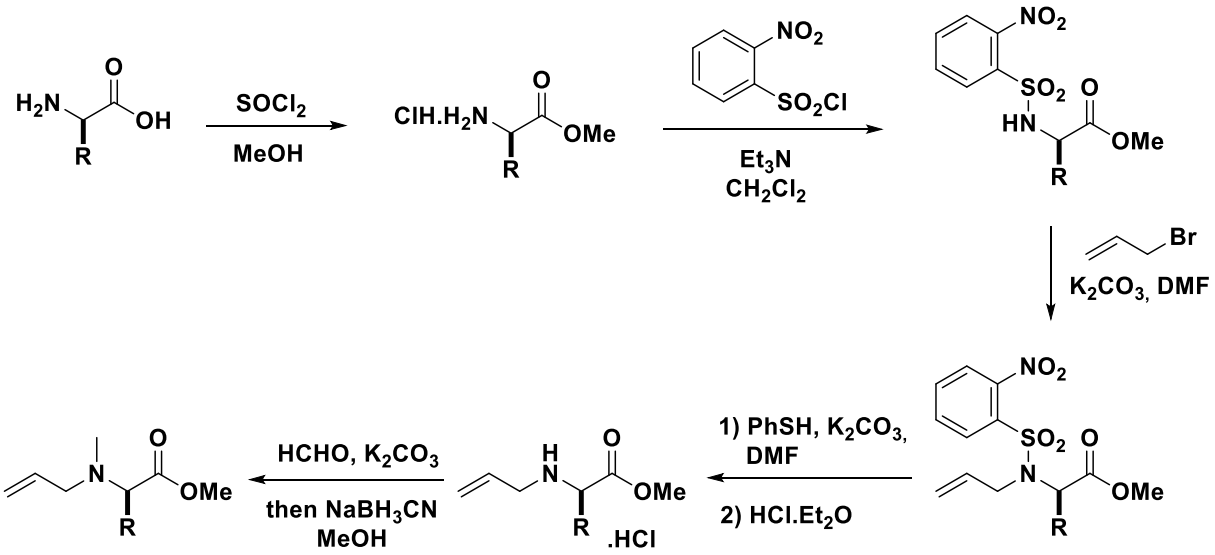




t_R (min)	Area	%	k
12.86	8784	99.74	3.36
13.49	23	0.26	3.57
Total	8807	100.00	

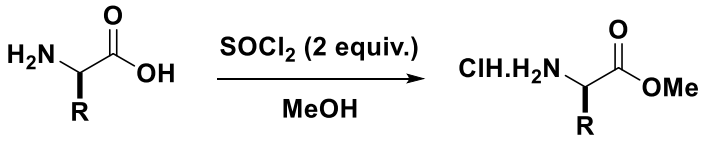
e.e. = 99%

Compounds **1.7c-e** were synthesized following this multi-step strategy starting from pure aminoacids:



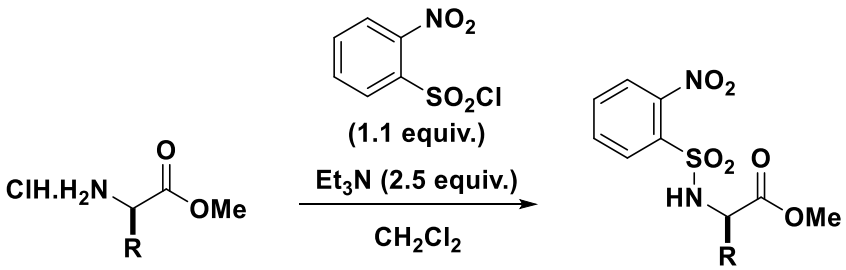
General procedure **1.B**:

1. Esterification of aminoacids



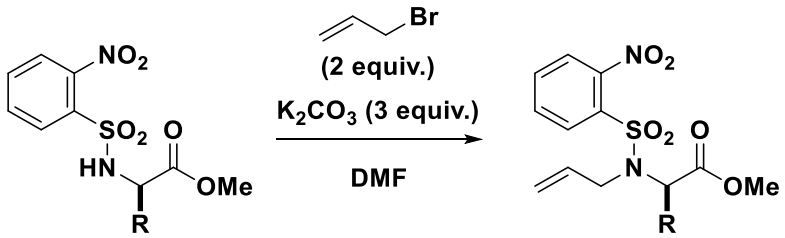
To a suspension of the appropriate amino-acid (20 mmol) in 30 mL of methanol, thionyl chloride (2 equiv., 40 mmol) was added slowly at 0 °C and stirred for 1 h at room temperature. After the completion of reaction, the reaction mixture was concentrated in vacuo and crystallized in dry diethylether to give the hydrochloride salt of the aminoester.

2. Protection of aminoesters



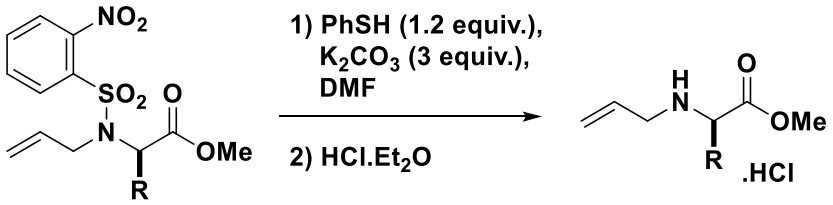
To a suspension of the ammonium salt (20 mmol) in dichloromethane (50 mL), triethylamine (2.5 equiv., 50 mmol) was added slowly and then 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.1 equiv., 22 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After the completion of reaction (monitored by TLC), mixture was diluted with dichloromethane. Organic layer was washed 3 times with aqueous solution of HCl 1M, one time with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and with brine. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified by column chromatography (DCM/MeOH 99/1).

3. Alkylation of sulphonamides



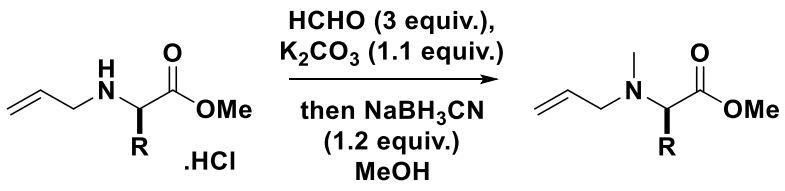
Protected aminoester (20 mmol) was solubilized in DMF (60 mL) then K_2CO_3 (3 equiv., 60 mmol) and allyl bromide (2 equiv., 40 mmol) were added successively. The mixture was stirred overnight and diluted with EtOAc/toluene mixture (2/1). The organic layer was washed 4 times with water. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified by column chromatography (EtOAc/PE) to obtain the alkylated sulphonamide as a yellow oil.

4. Deprotection of 2-nitrobenzenesulfonamides



To a solution of alkylated sulphonamide (10 mmol) in dry DMF (10 mL), K_2CO_3 (3 equiv., 30 mmol) was added in portion, followed by thiophenol (1.2 equiv., 12 mmol) dropwise at 0 °C. After 3 hours at room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate and extracted 3 times by aqueous solution of HCl (2M). The aqueous phase was washed with ethyl acetate and neutralized with Na_2CO_3 until pH 9-10. The free amine was extracted with diethyl ether (3 times). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and filtered. Then a solution of $HCl.Et_2O$ (2M) was added in excess at 0 °C to precipitate the amine as hydrochloride ammonium salt and the solvent was remove to give a white solid.

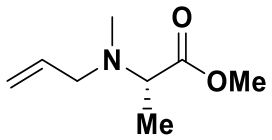
5. Methylation of secondary amines



The ammonium salt (5 mmol) was solubilized in MeOH (20 mL) and K_2CO_3 (1.1 equiv., 5.5 mmol) was added. After 5-10 min, paraformaldehyde (3 equiv., 15 mmol) was added in one portion. The mixture was stirred 15-20 min and $NaBH_3CN$ (1.2 equiv., 6 mmol) was added. The reaction media was stirred overnight at room temperature. After the addition of water, the aqueous phase was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phase were washed with a saturated solution of NaCl,

dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/PE 5/95) to give pure allylic derivative as colorless oil.

Compound (*S*)-1.7c: *methyl N-allyl-N-methyl-L-alaninate*



Compound **(*S*)-1.7c** was prepared following the general procedure **1.B** starting from *L*-alanine. Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1 to 1/9) provided the title compound (117 mg) as a colorless oil with a total yield of 42%.

The corresponding enantiomer **(*R*)-1.7c** (258 mg) was obtained following the same procedure starting **1.B** from *D*-alanine in 25% yield.

Rf: 0.40 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.83 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 6.5 Hz, 1H), 5.18 (dm, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.12 (dm, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.21 – 3.08 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

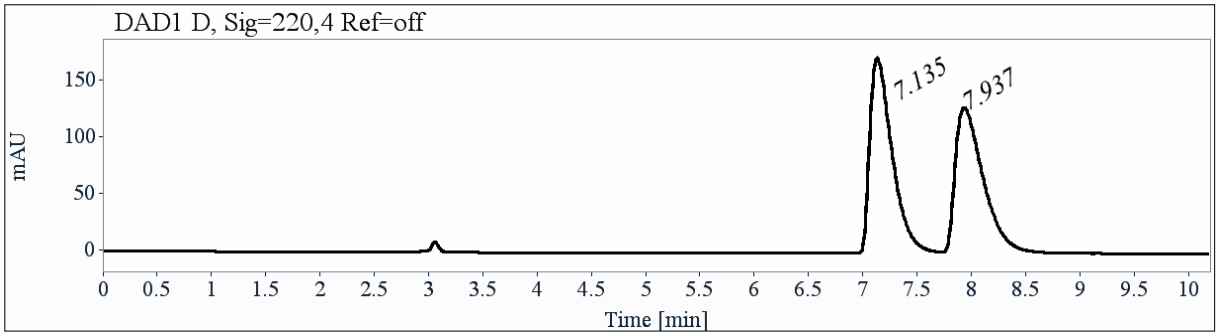
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 174.0 (CO), 136.0 (CH), 117.7 (CH_2), 60.7 (CH), 57.7 (CH_2), 51.5 (OMe), 37.9 (CH_3), 14.5 (CH_3).

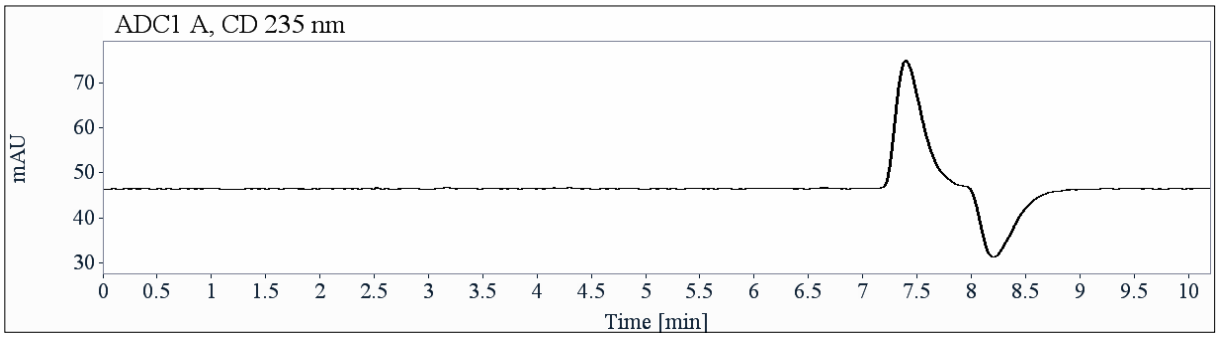
HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 158.1149, calc'd $C_8H_{16}NO_2$ requires 158.1176, found $[M+Na]^+$ 180.0963, calc'd $C_8H_{15}NNaO_2$ requires 180.0995.

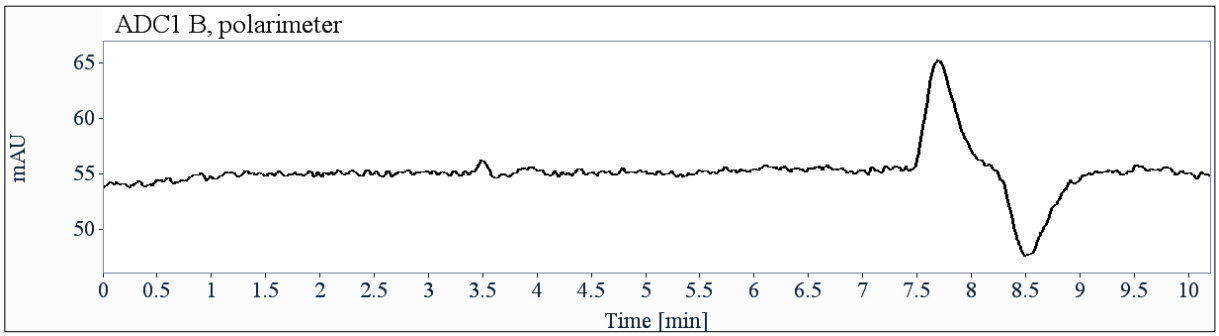
$[\alpha]_D^{20}$ -35.4 (c = 0.13, $CHCl_3$).

HPLC analysis: Lux-Amylose-1, Heptane/Iso-propanol (99.9/0.1), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.

*Racemic mixture of **(S)-1.7c** and **(R)-1.7c***

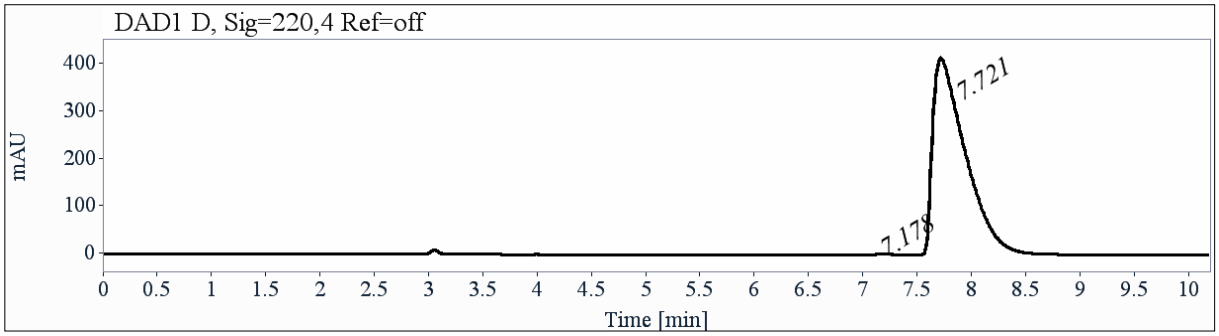


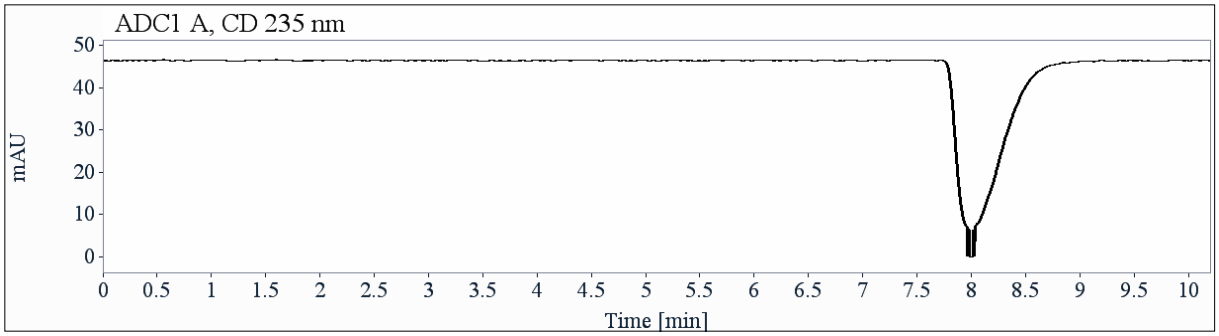


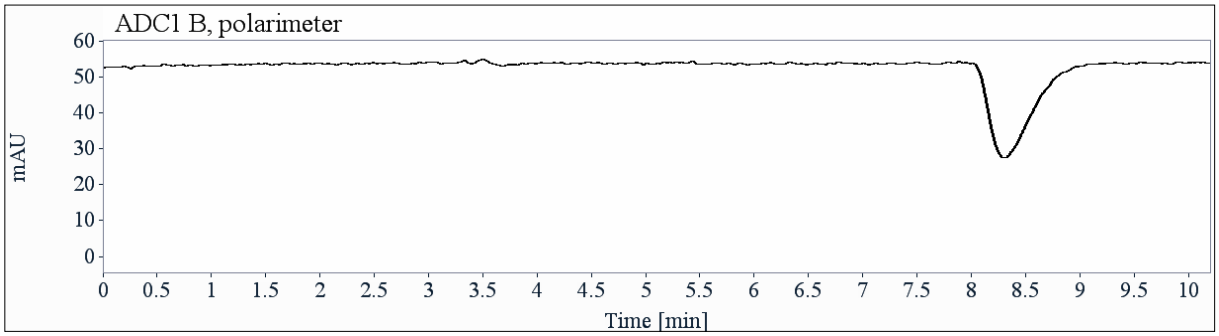


t_R (min)	Area	%	k	α	Rs
7.14	2483	51.50	1.42		
7.94	2339	48.50	1.69	1.19	1.92
Total	4822	100.00			

*Compound **(S)-1.7c***



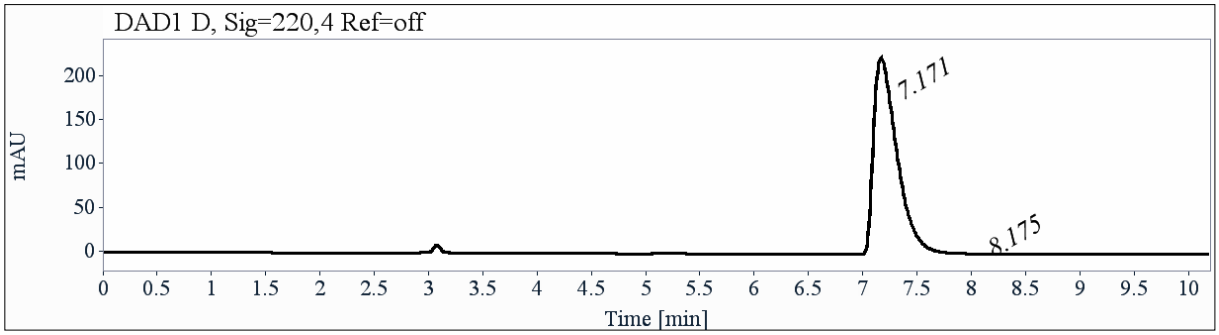


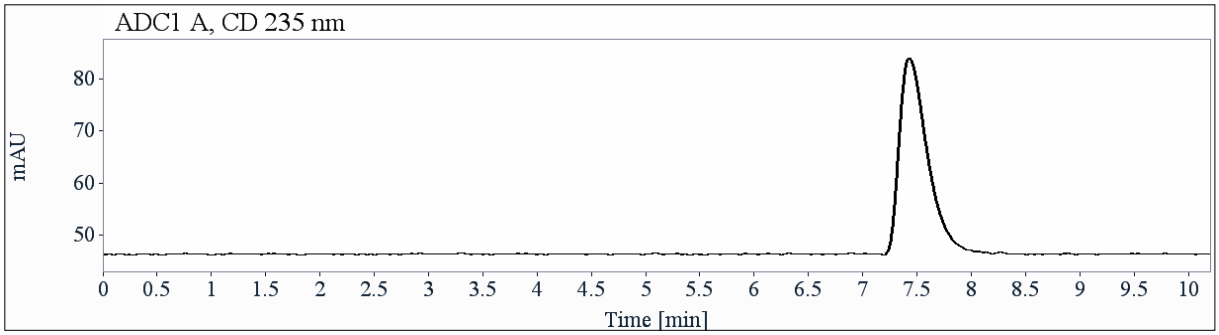


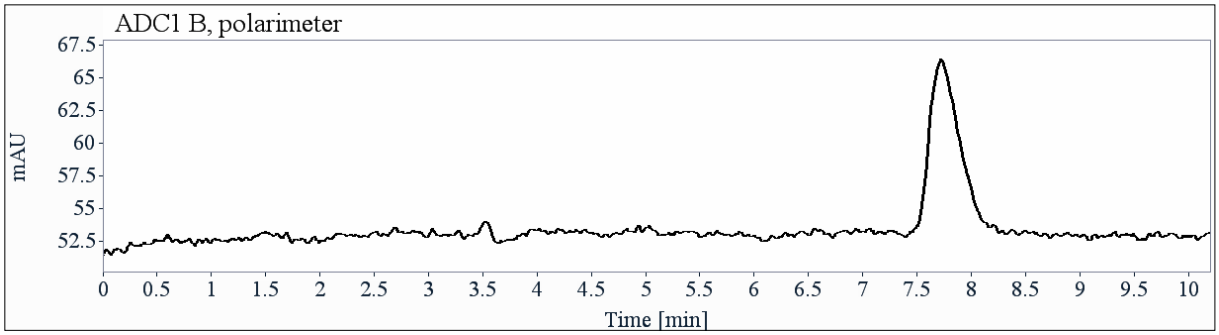
t_R (min)	Area	%	k
7.18	12	0.14	1.43
7.72	8704	99.86	1.62
Total	8716	100.00	

e.e. = 99.5%

*Compound **(R)-1.7c***



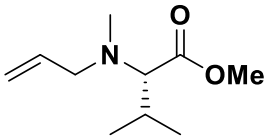




t_R (min)	Area	%	k
7.17	3375	99.72	1.43
8.18	10	0.28	1.77
Total	3385	100.00	

e.e. = 99%

Compound (*S*)-1.7d: *methyl N-allyl-N-methyl-L-valinate*



Compound **(*S*)-1.7d** was prepared following the general procedure **1.B** starting from *L*-valine. Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1, 1/9) provided the title compound (100 mg) as a colorless oil with a total yield of 14%.

The corresponding enantiomer **(R)-1.7d** (258 mg) was obtained following the same procedure **1.B** starting from *D*-valine in 72% yield.

Rf: 0.65 (Eluent: EtOAc/PE 5/95)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.86 – 5.69 (m, 1H), 5.11 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.04 (dm, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (dd, *J* = 14.1, 6.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 14.1, 6.0 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

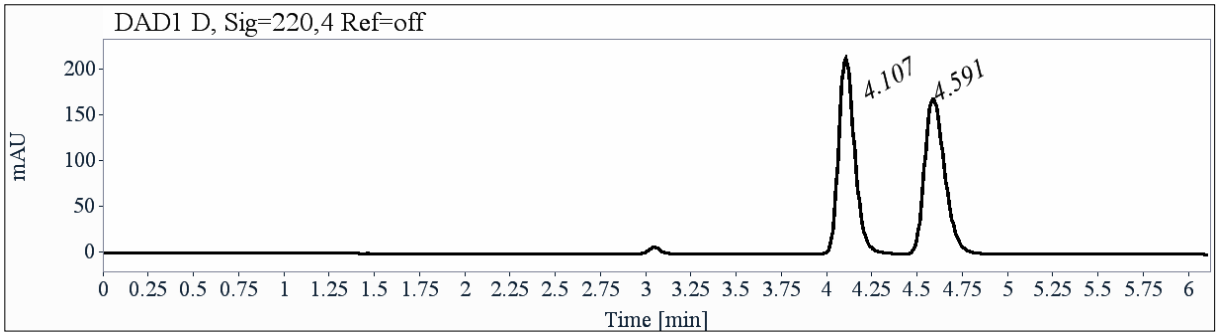
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172.6 (CO), 136.5 (CH), 117.0 (CH_2), 72.9 (CH), 57.3 (CH_2), 50.7 (OMe), 38.0 (CH_3), 27.5 (CH), 19.9 (CH_3), 19.5 (CH_3).

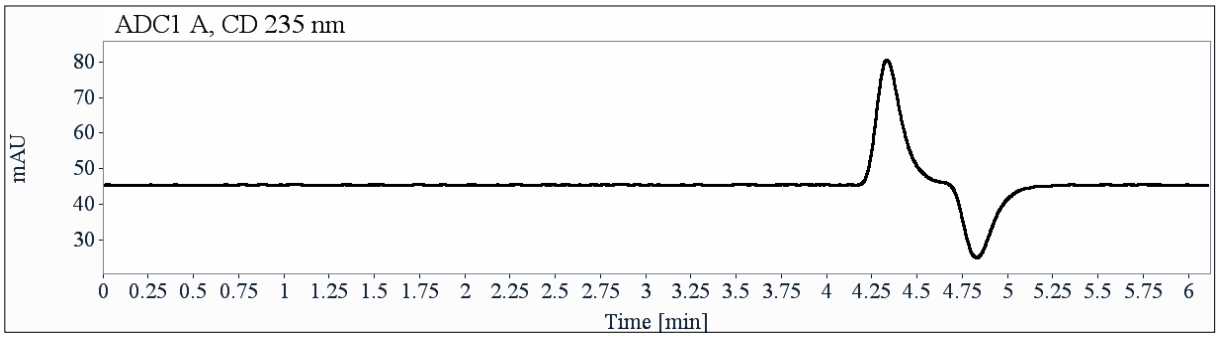
HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 186.1464, calc'd $C_{10}H_{20}NO_2$ requires 186.1488, found $[M+Na]^+$ 208.1279, calc'd $C_{10}H_{19}NNaO_2$ requires 208.1308.

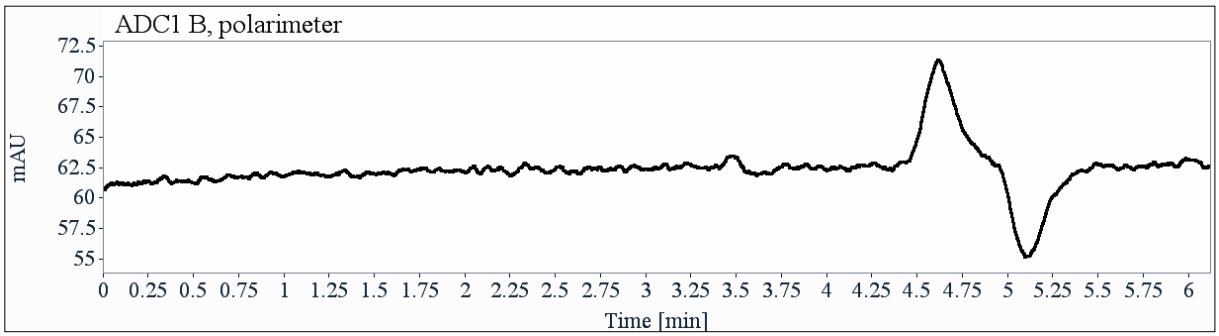
$[\alpha]_D^{20}$ -79.5 (c = 0.21, $CHCl_3$).

HPLC analysis: Lux-Amylose-1, Heptane/isopropanol (99.9/0.1), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.

*Racemic mixture of **(S)-1.7d** and **(R)-1.7d***

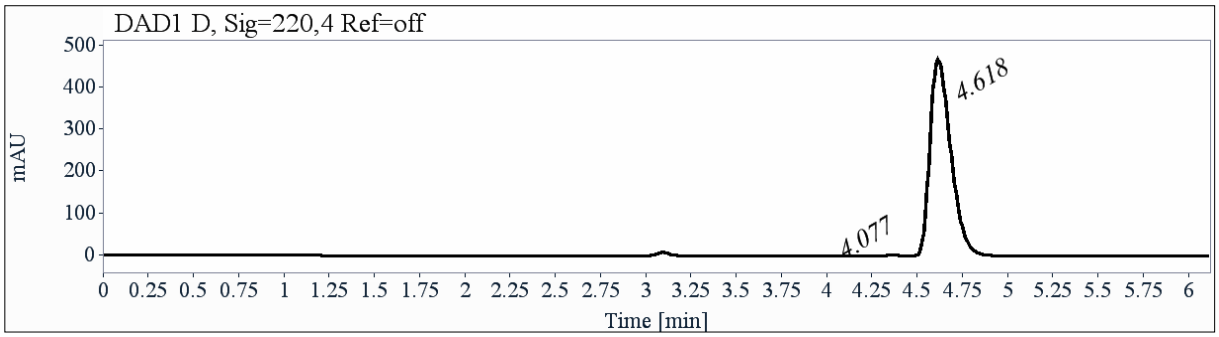


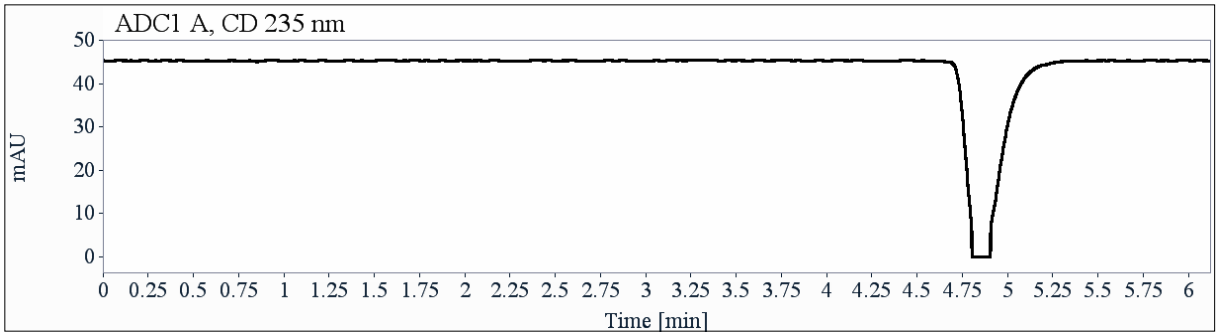


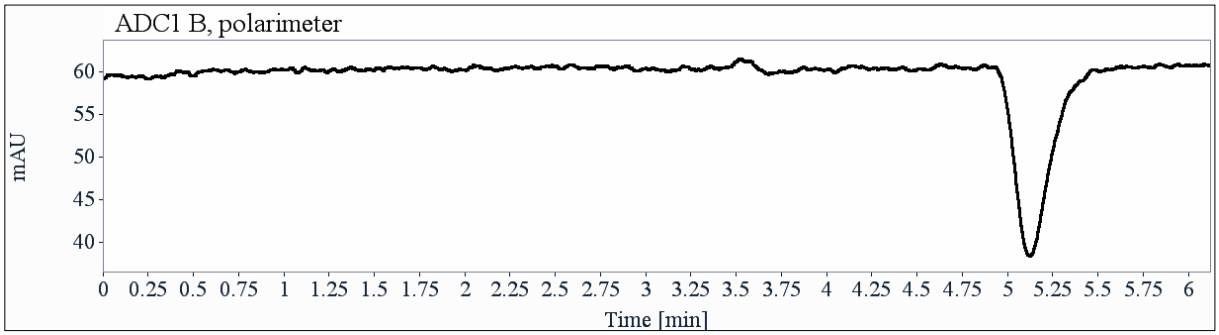


t_R (min)	Area	%	k	α	Rs
4.11	1336	50.09	0.39		
4.59	1331	49.91	0.56	1.42	2.64
Total	2667	100.00			

*Compound **(S)-1.7d***



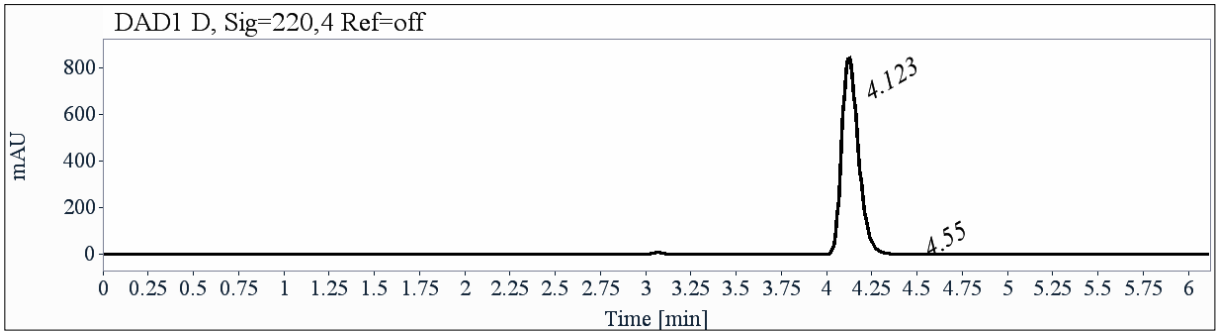


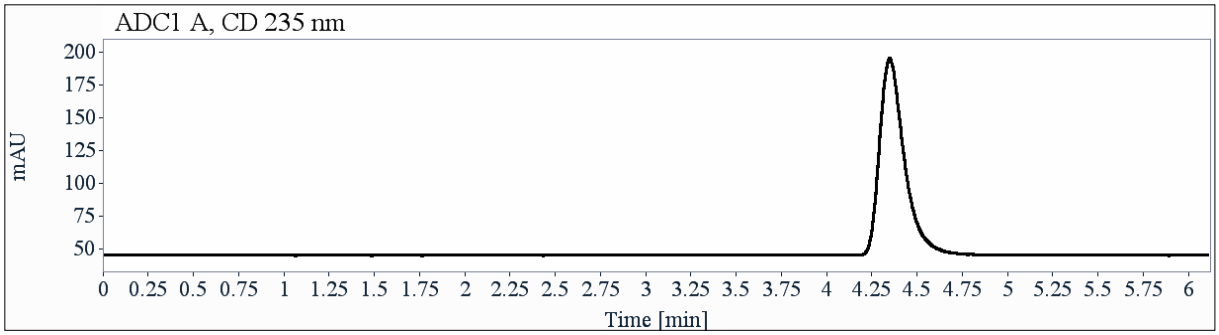


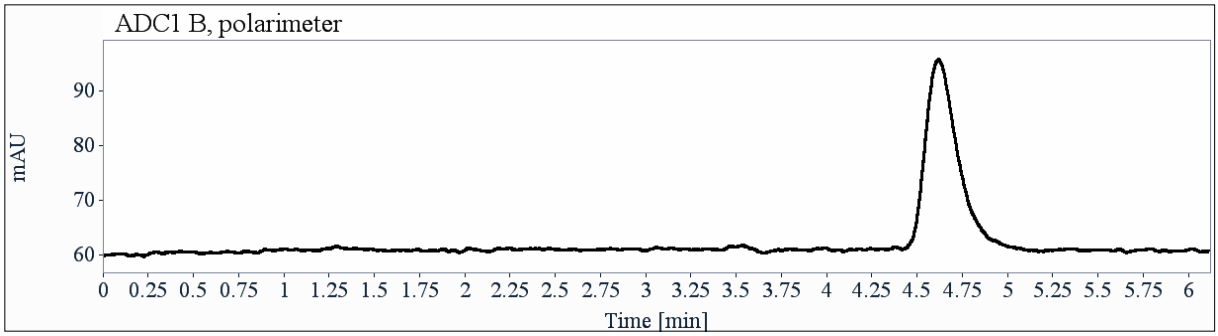
t_R (min)	Area	%	k
4.08	5	0.13	0.38
4.62	3777	99.87	0.57
Total	3782	100.00	

e.e. = 99.5%

*Compound **(R)-1.7d***



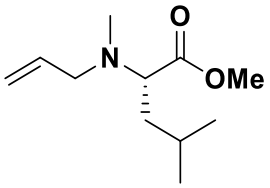




t_R (min)	Area	%	k
4.12	5518	99.96	0.40
4.55	2	0.04	0.54
Total	3385	100.00	

e.e. = 99.5%

Compound (*S*)-1.7e: *methyl N-allyl-N-methyl-L-leucinate*



Compound **(*S*)-1.7e** was prepared following the general procedure **1.B** starting from *L*-leucine. Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1 to 1/9) provided the title compound (80 mg) as a colorless oil with a total yield of 29%.

The corresponding enantiomer **(*R*)-1.7e** (450 mg) was obtained following the same procedure **1.B** starting from *D*-leucine in 26% yield.

Rf: 0.65 (Eluent: EtOAc/PE 5/95)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.85 – 5.73 (m, 1H), 5.11 (dm, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.11 (dm, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.71 – 1.47 (m, 3H), 0.90 (d, *J* = 10.0 Hz, 6H).

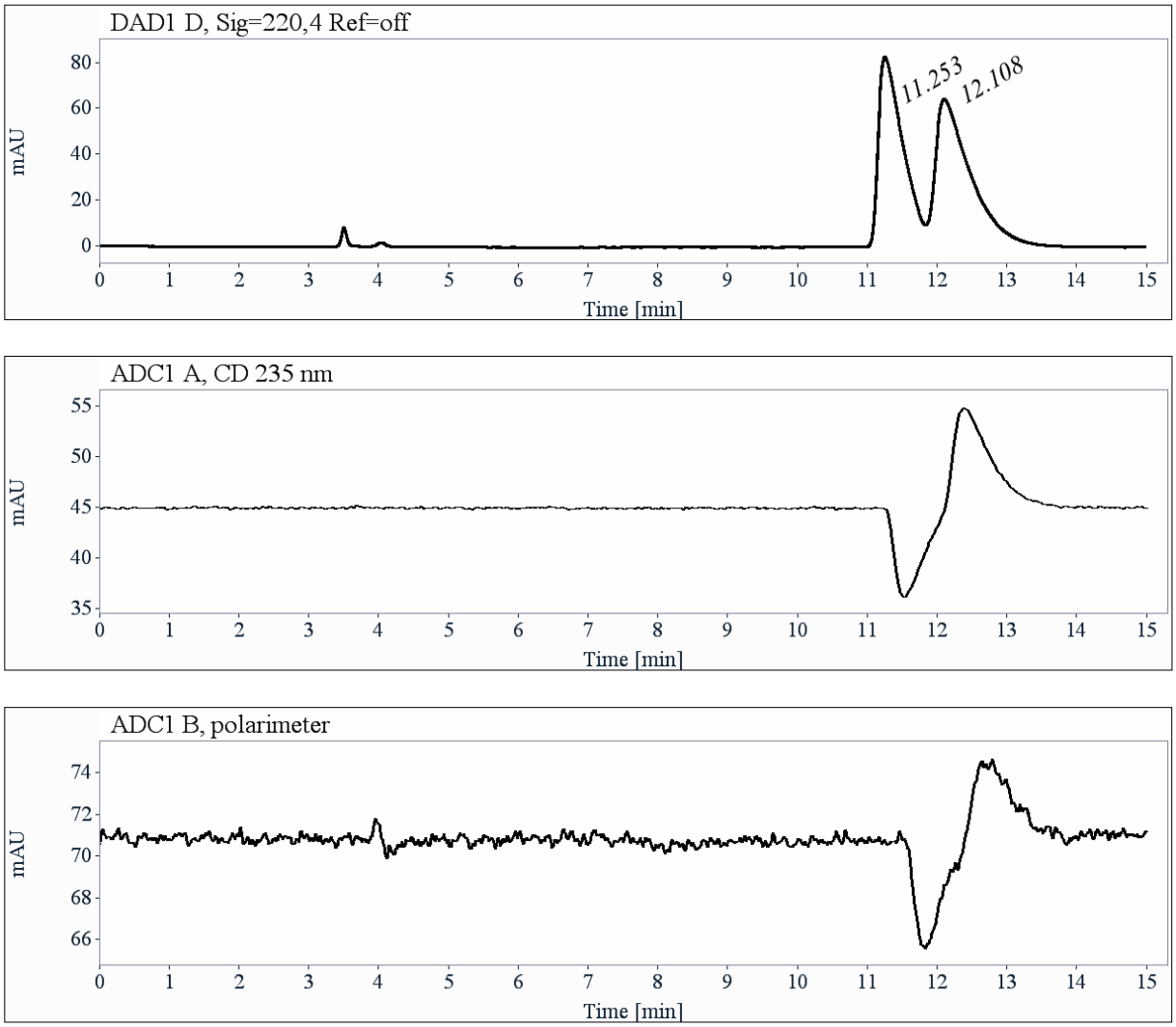
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 173.6 (CO), 136.4 (CH), 117.3 (CH_2), 63.7 (CH), 57.61 (CH_2), 51.07 (CH_3), 38.6 (CH_2), 37.9 (CH_3), 25.0 (CH), 22.9 (CH_3), 22.5 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 200.1621, calc'd $C_{11}H_{22}NO_2$ requires 200.1645, found $[M+Na]^+$ 222.1426, calc'd $C_{11}H_{21}NNaO_2$ requires 222.1464.

$[\alpha]_D^{20}$ -58.1 (c = 0.16, $CHCl_3$).

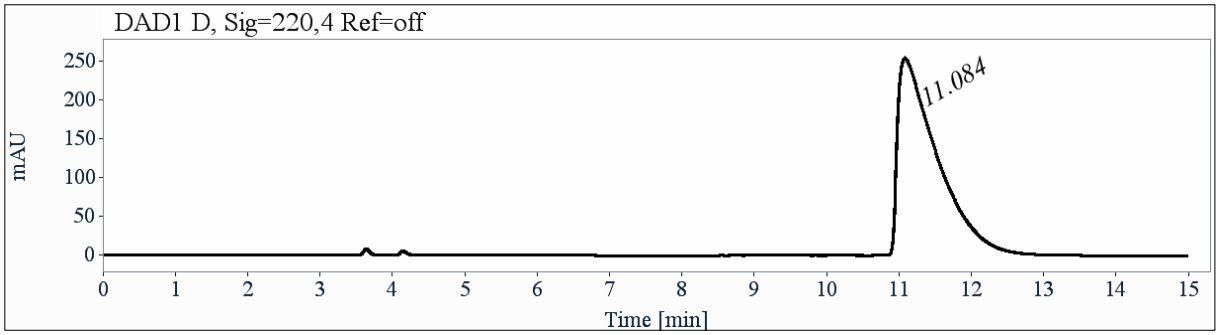
HPLC analysis: Lux-Cellulose-4, Heptane/isopropanol (99.9/0.1), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.

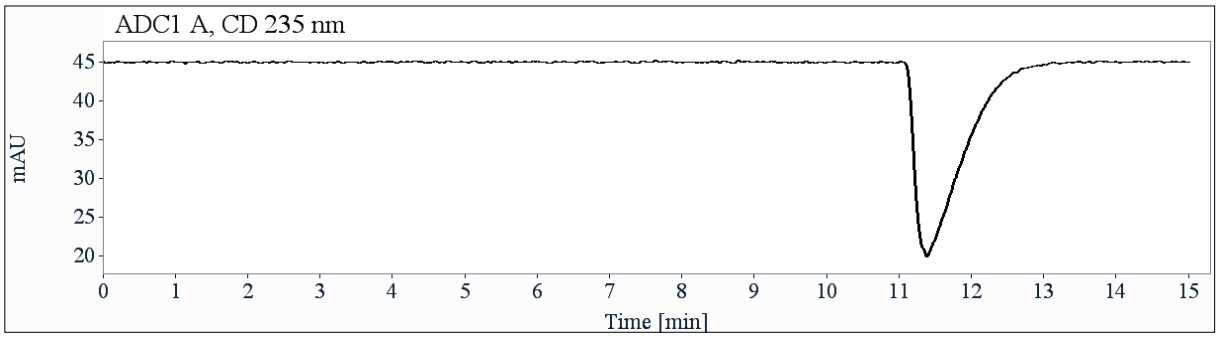
*Racemic mixture of **(S)-1.7e** and **(R)-1.7e***

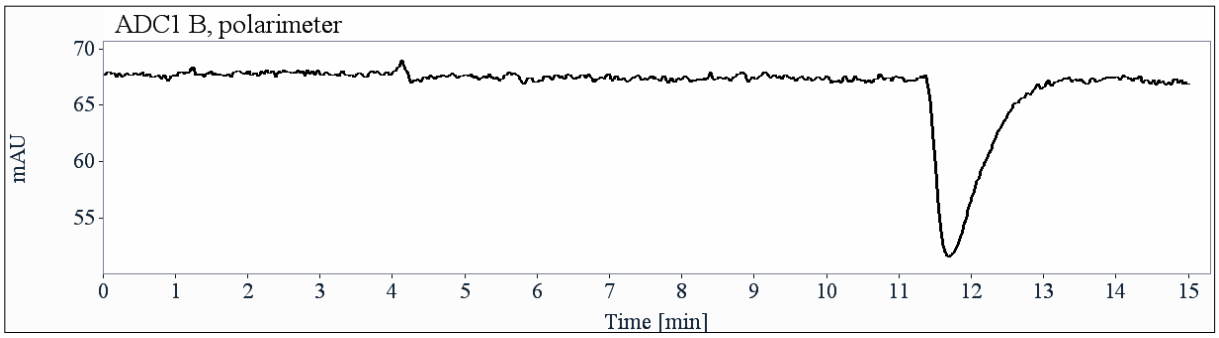


t_R (min)	Area	%	k	α	Rs
11.25	1804	49.98	2.81		
12.11	1806	50.02	3.10	1.10	1.17
Total	3611	100.00			

*Compound **(S)-1.7e***



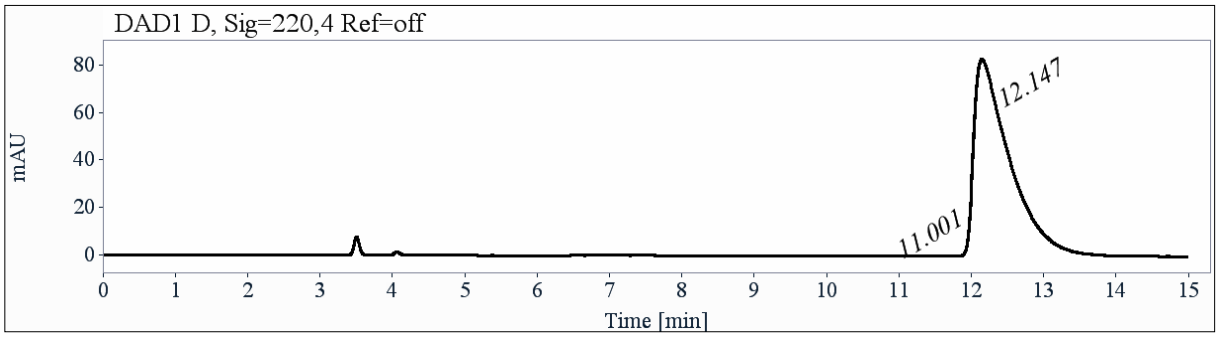


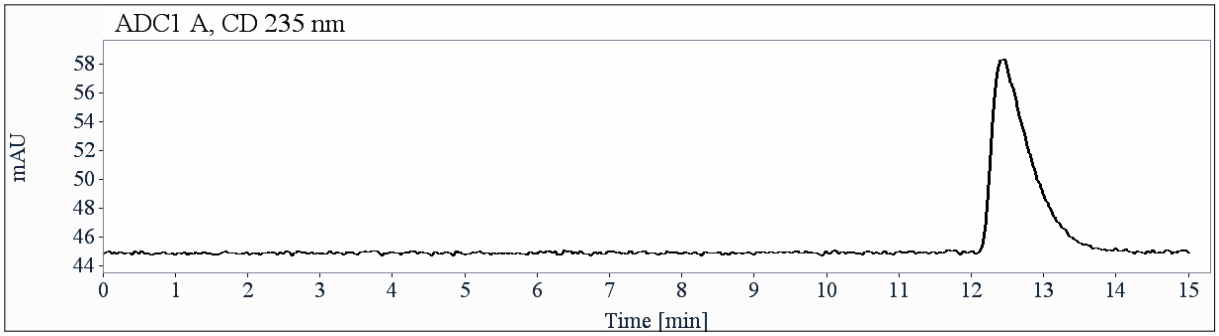


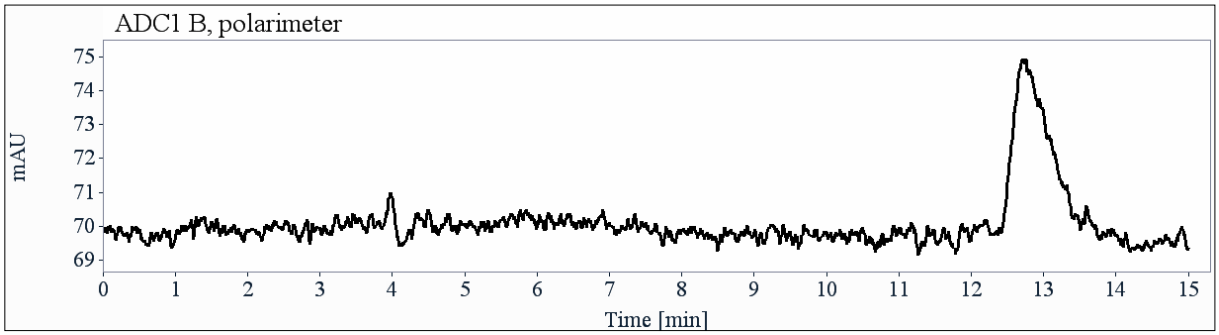
t_R (min)	Area	%	k
11.08	9732	100.00	2.76
Total	9732	100.00	

e.e. = 99.5%

*Compound **(R)-1.7e***



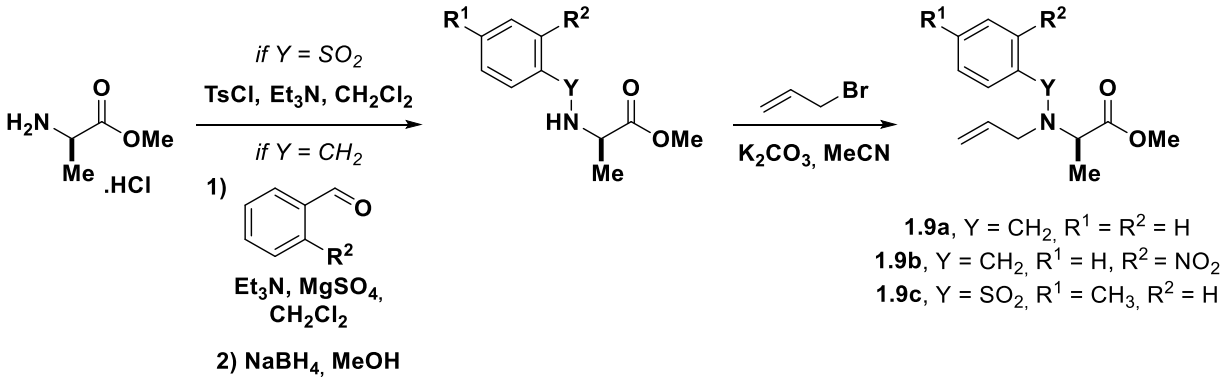




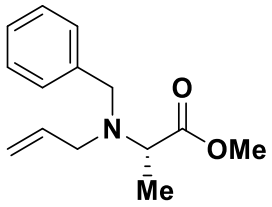
t_R (min)	Area	%	k
11.00	1	0.02	2.73
12.15	2850	99.98	3.12
Total	2851	100.00	

e.e. = 99.5%

The compounds **1.9a**, **1.9b** and **1.9c** were synthesized in two steps from alanine methyl ester hydrochloride:



Compound (*S*)-1.9a: *methyl N-allyl-N-benzyl-L-alaninate*



To a suspension of *L*-alanine methyl ester hydrochloride (1.01 g, 7.25 mmol, 1.0 equiv.) in dry dichloromethane (18 mL), triethylamine (1.0 mL, 7.25 mmol, 1.0 equiv.) and $MgSO_4$ (2.16 g, 8.70 mmol, 1.2 equiv.) were added. After 10 minutes of agitation, benzaldehyde (0.78 mL, 7.68 mmol, 1.05 equiv.) was added. The mixture was stirred at room temperature during 3h. Then the reaction media was filtered over coton and the solvents were removed under vacuum to obtain a white solid. This was solubilized in dry methanol and $NaBH_4$ (0.36 g, 9.52 mmol, 1.3 equiv.) was added portion wise at 0 °C. The mixture was stirred overnight at room temperature and hydrolysed with water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (x3) and the combined layers were washed with brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The crude was used in the next step without purification.

The secondary amine (1.0 equiv.) was solubilized in acetonitrile (15 mL) and K_2CO_3 (2.51 g, 18.0 mmol, 2.5 equiv.) and allyl bromide (0.63 mL, 7.25 mmol,1.0 equiv.) was added successively. The mixture was stirred overnight and diluted water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (x3). The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaCl and dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified by column chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 1/9) to obtain the alkylated sulphonamide **(*S*)-1.9a** (0.82 g, 3.5 mmol, 49% over 2 steps) as a colorless oil.

The corresponding enantiomer **(*R*)-1.9a** was obtained following the same procedure starting from *D*-alanine in 61% yield.

Rf: 0.70 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.36 – 7.23 (m, 5H), 5.80 (dddd, *J* = 17.2, 10.1, 7.2, 5.3 Hz, 1H), 5.21 (ddd, *J* = 17.2, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 5.15 (ddd, *J* = 10.1, 2.8, 1.5 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.26 (ddt, *J* = 14.4, 5.3, 1.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

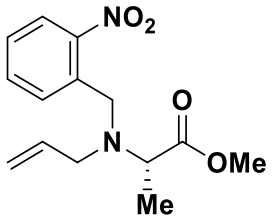
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 174.5 (CO), 140.2 (C_{aro}), 136.7 (CH), 128.6 (CH_{aro}), 128.3 (CH_{aro}), 127.0 (CH_{aro}), 117.2 (CH_2), 57.0 (CH), 54.4 (CH_2), 53.7 (CH_2), 51.4 (OMe), 15.2 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 234.1463, calc'd $C_{14}H_{20}NO_2$ requires 234.1488, found $[M+Na]^+$ 256.1270, calc'd $C_{14}H_{19}NNaO_2$ requires 256.1308.

$[\alpha]_D^{20}$ -97.2 (c = 0.18, $CHCl_3$).

HPLC analysis: (Chiralpak AS-H, Hexane/isopropanol 98/2, 1 mL/min, 20 °C, 210 nm) indicated >99% e.e., t_r (major) = 3.55 min, t_r (minor) = 4.25 min.

Compound (*S*)-1.9b: *methyl N-allyl-N-(2-nitrobenzyl)-L-alaninate*



The same procedure as compound **1.9a** was used to obtain the compound **(*S*)-1.9b** (327 mg, 16% over 2 steps) from *L*-alanine methyl ester hydrochloride.

The corresponding enantiomer **(*R*)-1.9b** (310 mg) was obtained following the same procedure starting from *D*-alanine in 14% yield.

Rf: 0.75 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.81 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 5.72 (dddd, *J* = 17.2, 10.1, 7.2, 5.6 Hz, 1H), 5.13 (app. dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.05 (app. dq, *J* = 10.1, 1.4 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.21 (ddt, *J* = 14.4, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

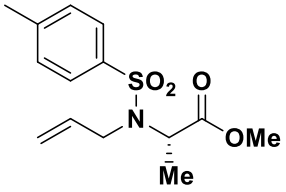
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 174.1 (CO), 149.8 (C_{aro}), 136.1 (CH), 135.7 (C_{aro}), 132.7 (CH_{aro}), 131.0 (CH_{aro}), 127.8 (CH_{aro}), 124.4 (CH_{aro}), 117.5 (CH_2), 58.0 (CH), 54.4 (CH_2), 51.8 (CH_2), 51.5 (OMe), 15.0 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 279.1293, calc'd $C_{14}H_{19}N_2O_4$ requires 279.1339, found $[M+Na]^+$ 301.1118, calc'd $C_{14}H_{18}N_2NaO_4$ requires 301.1159.

$[\alpha]_D^{20}$ -9.3 (c = 0.14, $CHCl_3$).

HPLC analysis: (Chiralpak AS-H, Hexane/isopropanol 97/3, 1 mL/min, 20 °C, 210 nm) indicated >99% e.e., t_r (major) = 6.60 min, t_r (minor) = 7.20 min.

Compound (*S*)-1.9c: *methyl N-allyl-N-tosyl-L-alaninate*



To a suspension of the ammonium salt (1.00 g, 7.2 mmol, 1.0 equiv.) in dichloromethane (20 mL), triethylamine (2.5 mL, 18.0 mmol, 2.5 equiv.) was added slowly and then 4-methylbenzenesulfonyl chloride (1.50 g, 7.9 mmol, 1.1 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature. After the completion of reaction (monitored by TLC), mixture was diluted with dichloromethane. Organic layer was washed 3 times with aqueous solution of HCl 1M, one time with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and with brine. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The crude was used in the next step without purification.

Protected aminoester (1.71 g, 6.6 mmol, 1.0 equiv.) was solubilized in acetonitrile (15 mL) and K_2CO_3 (1.37 g, 9.9 mmol, 1.5 equiv.) and allyl bromide (0.58 mL, 6.6 mmol, 1.0 equiv.) was added successively. The mixture was stirred overnight and diluted with water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified by column chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 1/9) to obtain the alkylated sulphonamide **(*S*)-1.9c** (1.09 g, 3.7 mmol, 56%) as a colorless oil.

The corresponding enantiomer **(*R*)-1.9c** (0.85 g) was obtained following the same procedure starting from *D*-alanine in 48% yield.

Rf: 0.60 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.81 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 5.18 (app. dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.10 (app. dq, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 4.66 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.92 (ddt, *J* = 16.6, 6.1, 1.4 Hz, 1H), 3.83 (ddt, J = 16.6, 6.2, 1.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172.1 (CO), 143.5 (C_{aro}), 137.3 (C_{aro}), 135.2 (CH), 129.6 (CH_{aro}), 127.5 (CH_{aro}), 117.7 (CH_2), 55.1 (CH), 52.2 (OMe), 48.1 (CH_2), 21.7 (CH_3), 16.6 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 298.1055, calc'd $C_{14}H_{20}NO_4S$ requires 298.1107, found $[M+Na]^+$ 320.0890, calc'd $C_{14}H_{19}NNaO_4S$ requires 320.0927.

$[\alpha]_D^{20}$ -49.0 (c = 0.10, $CHCl_3$).

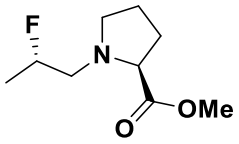
HPLC analysis: (Chiralpak AS-H, Hexane/isopropanol 80/20, 1 mL/min, 20 °C, 240 nm) indicated >99% e.e., t_r (major) = 15.50 min, t_r (minor) = 11.36 min.

2.1.3. Diastereoselective hydrofluorination reaction

General procedure **1.C**:

To a HF/SbF_5 mixture (2 mL, 8 mol% SbF_5) at -50 °C was added the allylic derivative (0.3 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 1 h, then neutralized with water/ice/Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel to obtain the chiral fluorinated compound.

Compound (*S*)-1.8a: *methyl ((S)-2-fluoropropyl)-L-prolinate*



Compound **(*S*)-1.8a** was prepared following general procedure **1.C** starting from **(*S*)-1.7a** (0.18 mmol, 30 mg). Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1 to 2/8) provided the diastereoisomeric mixture (4:1) of compound **(*S*)-1.8a** (0.11 mmol, 21 mg, 62%) as a colorless oil.

Rf: 0.45 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

Spectroscopic data of major isomer:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.83 (dm, J_{HF} = 49.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 2H) , 2.82 (ddd, *J* = 19.7, 13.8, 7.7 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 31.9, 13.8, 2.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 16.3, 8.1 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.00 – 1.74 (m, 3H), 1.31 (dd, *J* = 23.6, 6.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 174.9 (CO), 89.97 (d, J_{CF} = 167 Hz, CHF), 66.0 (CH), 60.1 (d, J_{CF} = 20.5 Hz, CH_2), 55.0 (CH_2), 51.9 (OMe), 29.8 (CH_2), 23.4 (CH_2), 19.2 (d, J_{CF} = 22 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -174.8.

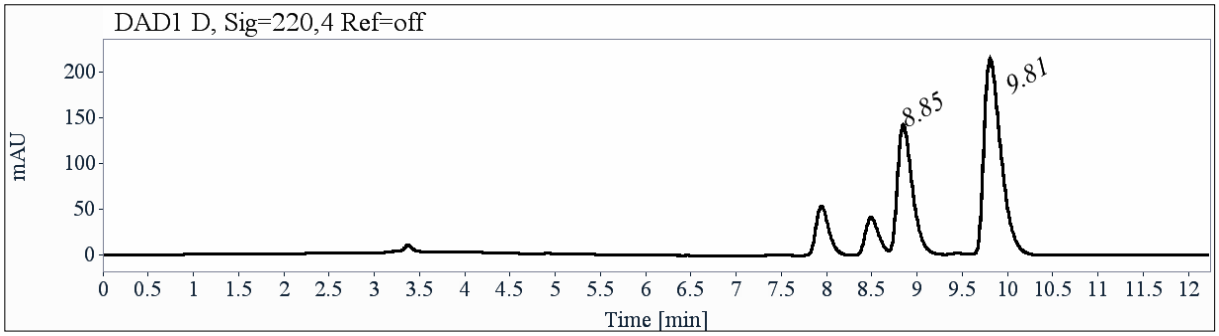
HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 190.1239, calc'd $C_9H_{17}FNO_2$ requires 190.1238.

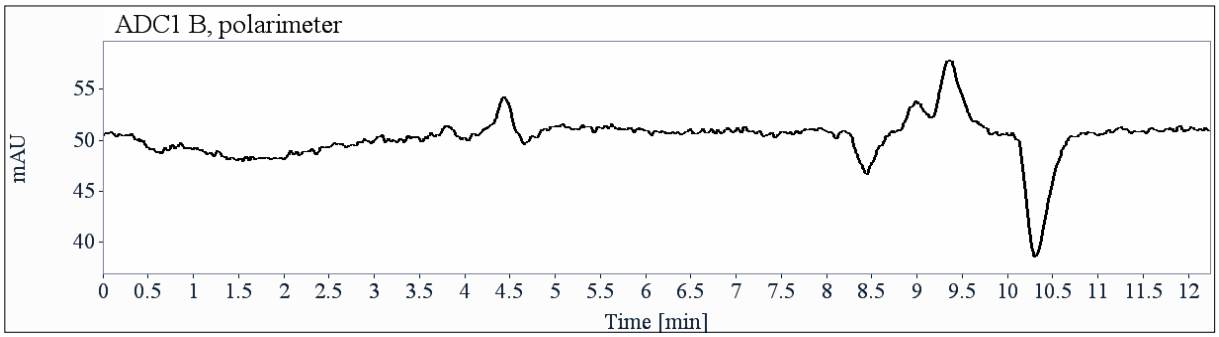
$[\alpha]_D^{20}$ -80.7 (c = 0.15, $CHCl_3$).

Compound **(*R*)-1.8a** was prepared following general procedure **1.C** starting from **(*R*)-1.7a** (0.35 mmol, 60 mg). Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1 to 1/9) provided the diastereoisomeric mixture (4:1) of compound **(*R*)-1.8a** (0.21 mmol, 40 mg, 60%) as a colorless oil. The spectroscopic data correspond to those previously described for the enantiomer **(*S*)-1.8a**.

HPLC analysis: Chiralpak IE, Heptane/isopropanol (98/2), 1 mL/min, UV 220 nm and polarimetry detection.

*Racemic mixture of **(S)-1.8a** and **(R)-1.8a***

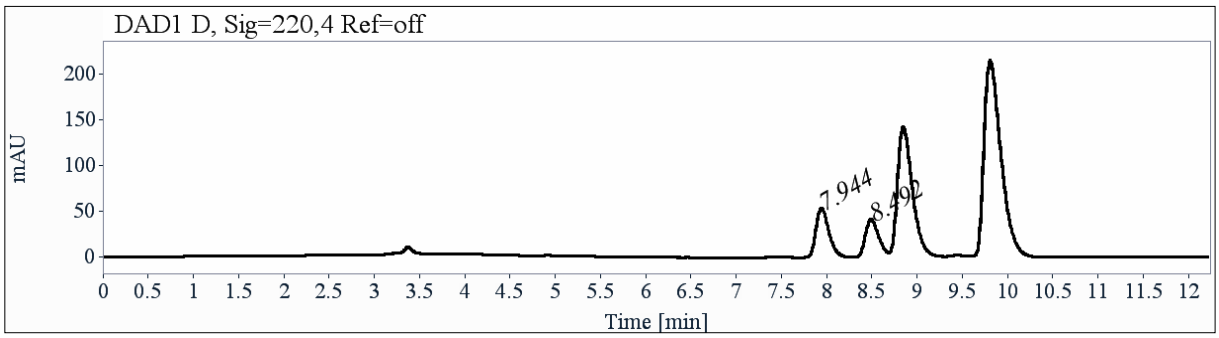




Major diastereisomer

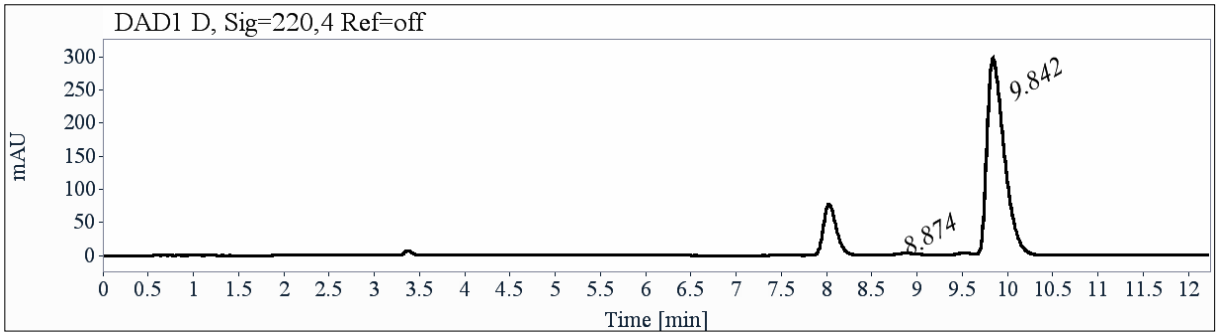
t_R (min)	Area	%	k	α	Rs
8.85	1658	37.06	2.00		
9.81	2816	62.94	2.33	1.16	3.00
Total	4473	100.00			

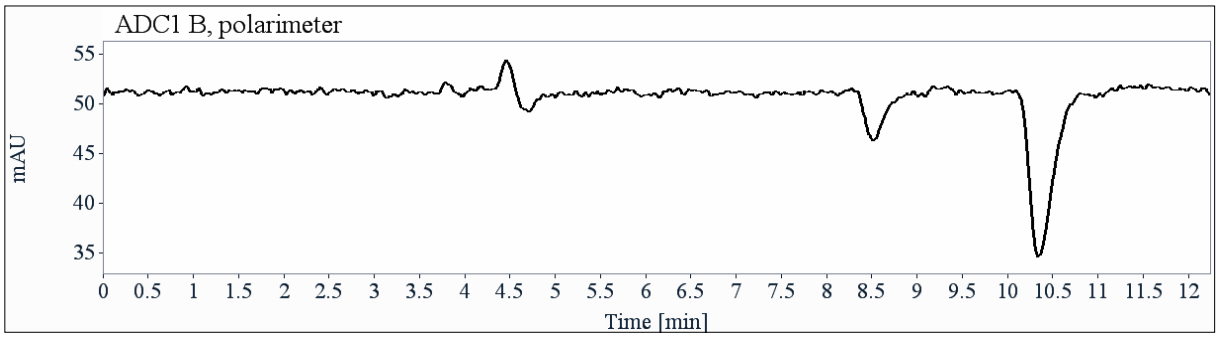
Minor diastereoisomer



t_R (min)	Area	%	k	α	Rs
7.94	539	55.55	1.69		
8.49	431	44.45	1.88	1.11	2.03
Total	971	100.00			

*Compound **(S)-1.8a***



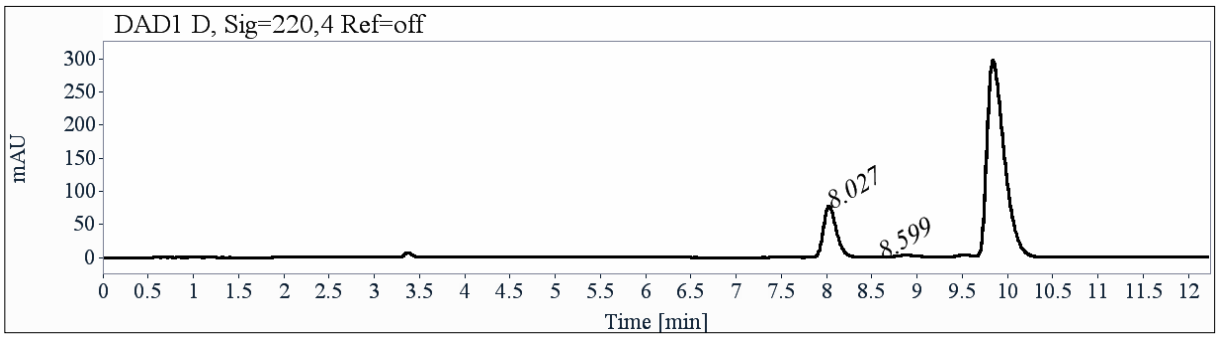


Major diastereoisomer

t_R (min)	Area	%	k
8.87	79	1.95	2.01
9.84	3945	98.05	2.34
Total	4023	100.00	

e.e. = 96%.

Minor diastereoisomer



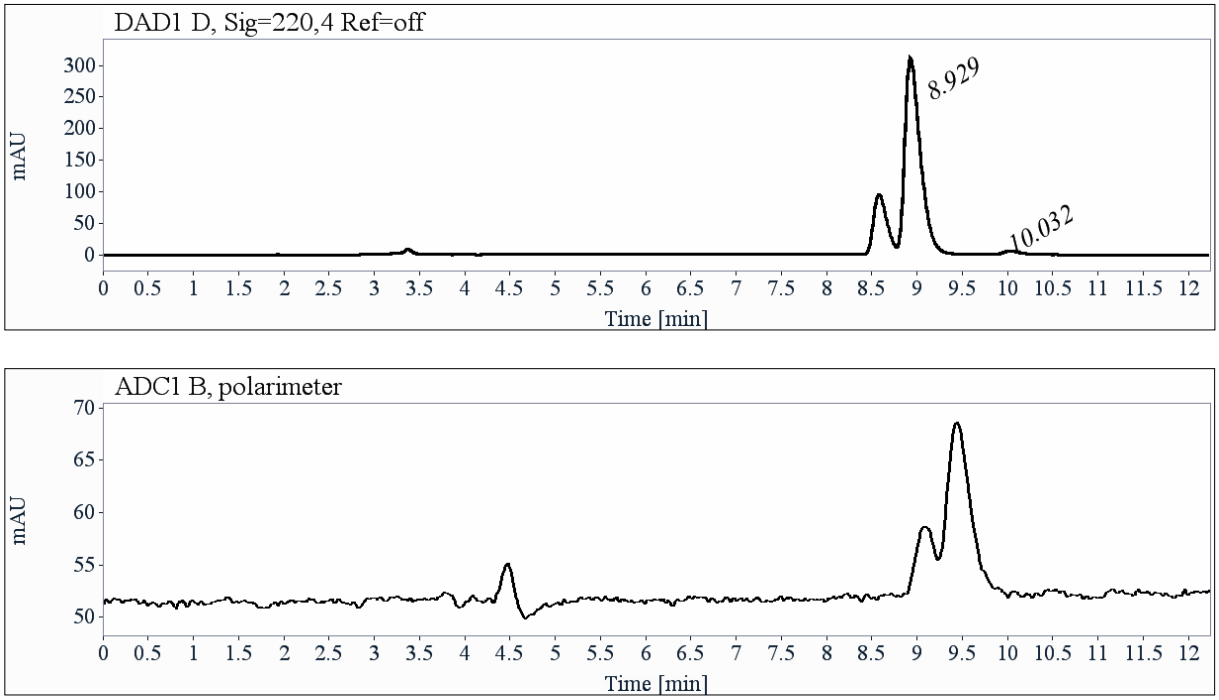
t_R (min)	Area	%	k
8.03	775	99.19	1.72
8.60	6	0.81	1.91
Total	781	100.00	

e.e. = 98%.

t_R (min)	Area
8.03	775
8.60	6
8.87	79
9.84	3945

e.d. = 67%.

*Compound **(R)-1.8a***

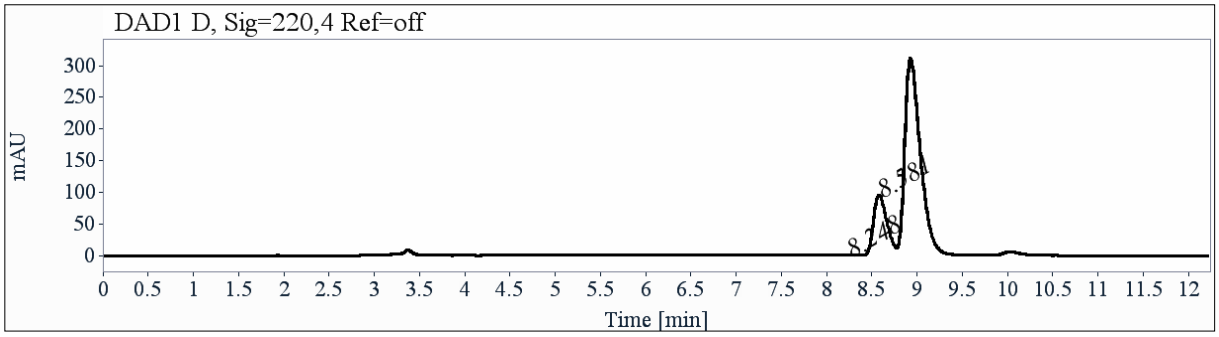


Major diastereoisomer

t_R (min)	Area	%	k
8.93	3744	97.92	2.03
10.03	79	2.08	2.40
Total	3823	100.00	

e.e. = 95%.

Minor diastereoisomer



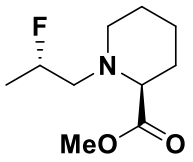
t_R (min)	Area	%	k
8.25	3	0.34	1.80
8.58	986	99.66	1.91
Total	990	100.00	

e.e. = 99%.

t_R (min)	Area
8.25	3
8.58	986
8.93	3744
10.03	79

e.d. = 59%.

Compound (*S*)-1-8b: *methyl (S)-1-((S)-2-fluoropropyl)piperidine-2-carboxylate*



Compound **(*S*)-1-8b** was prepared following general procedure **1.C** starting from **(*S*)-1-7b** (0.33 mmol, 61 mg). Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1 to 1/9) provided the diastereoisomeric mixture (3:2) of compound **(*S*)-1-8b** (0.22 mmol, 45 mg, 67%) as a colorless oil. The diastereoisomeres can be separate by column chromatography on silica.

Rf: 0.50 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

Spectroscopic data of major isomer:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.82 (dm, J_{CF} = 49.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.25 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.16 – 3.05 (m, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 18.4, 14.4, 7.5 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 29.5, 14.4, 3.0 Hz, 1H), 2.38 (ddd, *J*

= 11.4, 7.3, 3.9 Hz, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.67 – 1.50 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.29 (dd, J_{CF} = 23.6, 6.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 174.1 (CO), 88.9 (d, J_{CF} = 167 Hz, CHF), 64.4 (CH), 61.8 (d, *J* = 21 Hz, CH_2), 51.6 (OMe), 51.3 (CH_2), 29.4 (CH_2), 25.4 (CH_2), 22.1 (CH_2), 19.3 (d, *J* = 22 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -174.1.

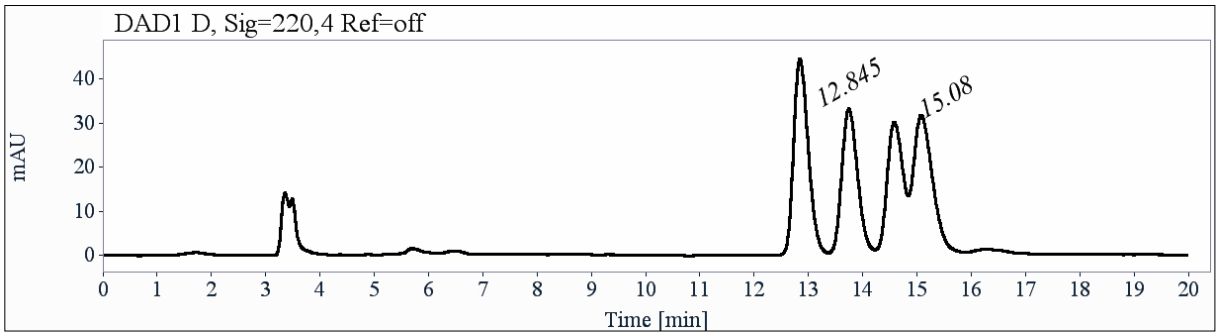
HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 204.1396, calc'd $C_{10}H_{19}FNO_2$ requires 204.1394.

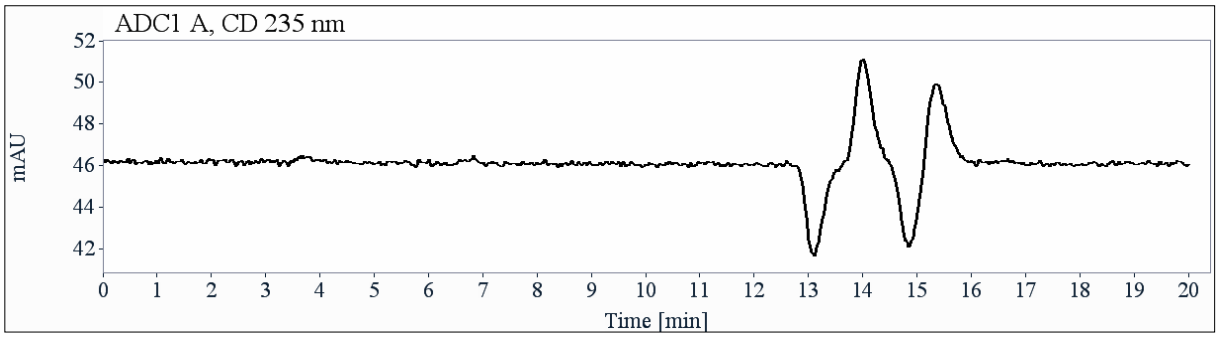
$[\alpha]_D^{20}$ -38.3 (c = 0.23, $CHCl_3$).

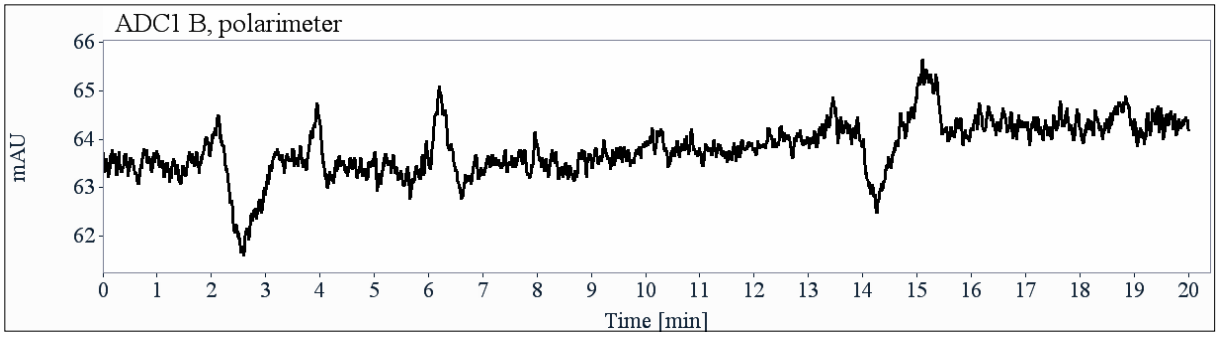
Compound **(*R*)-1-8b** was prepared following general procedure **1.C** starting from **(*R*)-1-7b** (0.31 mmol, 57 mg). Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1, 1/9) provided the diastereoisomeric mixture (3:2) of compound **(*R*)-1-8b** (0.24 mmol, 48 mg, 76%) as a colorless oil. The spectroscopic data correspond to those previously described for the enantiomer **(*S*)-1-8b**.

HPLC analysis: Chiralpak IG, Heptane/tert-butanol (99/1), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.

*Racemic mixture of **(S)-1-8b** and **(R)-1-8b***



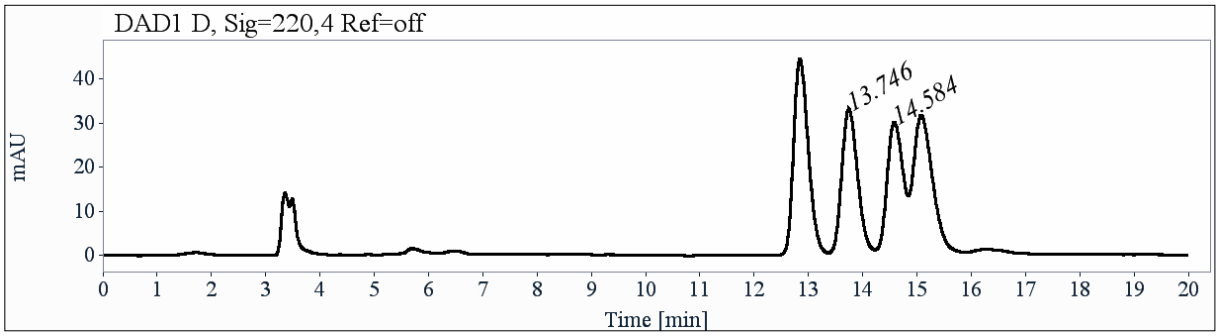




Major diastereoisomer

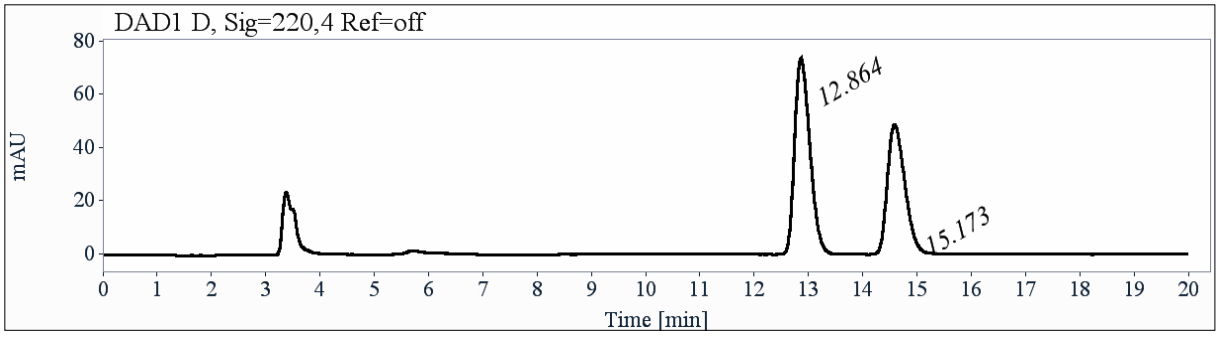
t_R (min)	Area	%	k	α	Rs
12.84	825	51.66	3.35		
15.08	772	48.34	4.11	1.23	3.80
Total	1597	100.00			

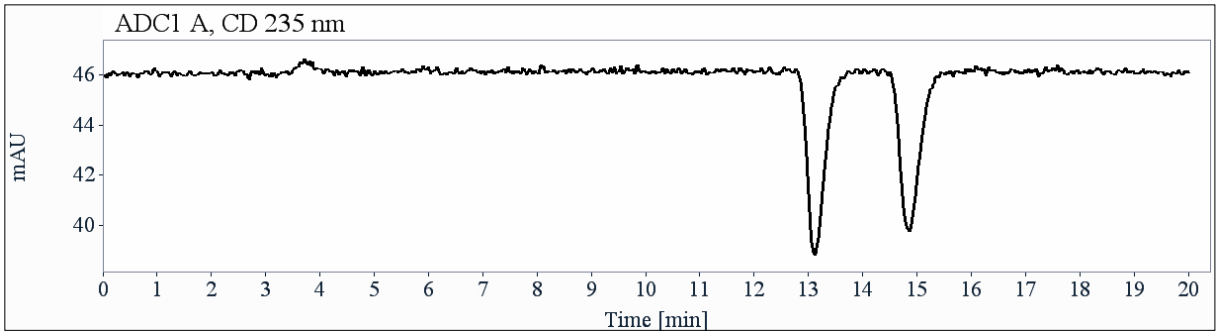
Minor diastereoismer

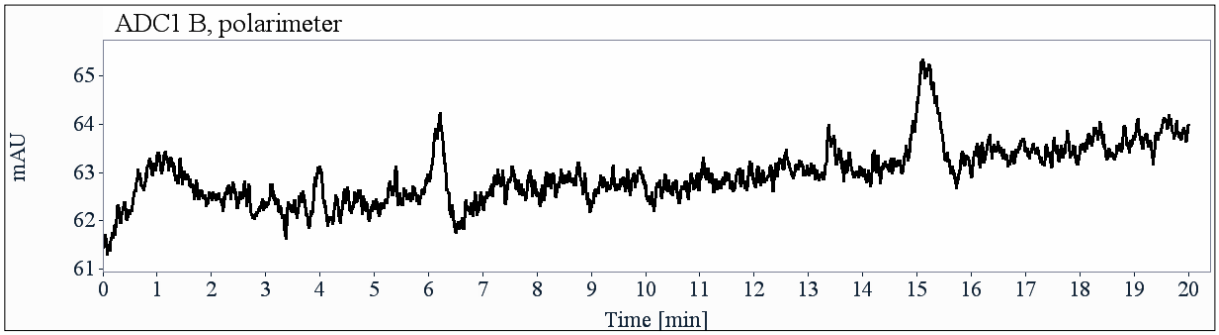


t_R (min)	Area	%	k	α	Rs
13.75	657	52.28	3.66		
14.58	600	47.72	3.94	1.08	1.49
Total	1257	100.00			

*Compound **(S)-1-8b***





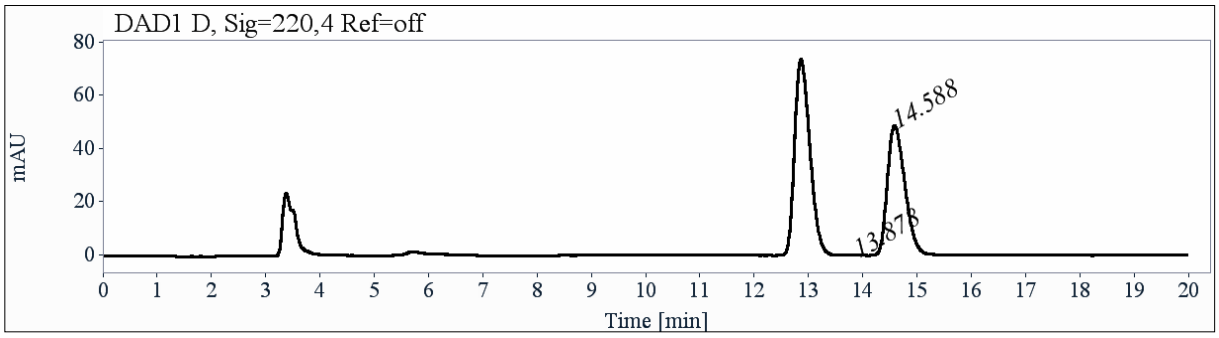


Major diastereoisomer

t_R (min)	Area	%	k
12.86	1448	99.65	3.36
15.17	5	0.35	4.14
Total	1453	100.00	

e.e. = 99%.

Minor diastereoisomer



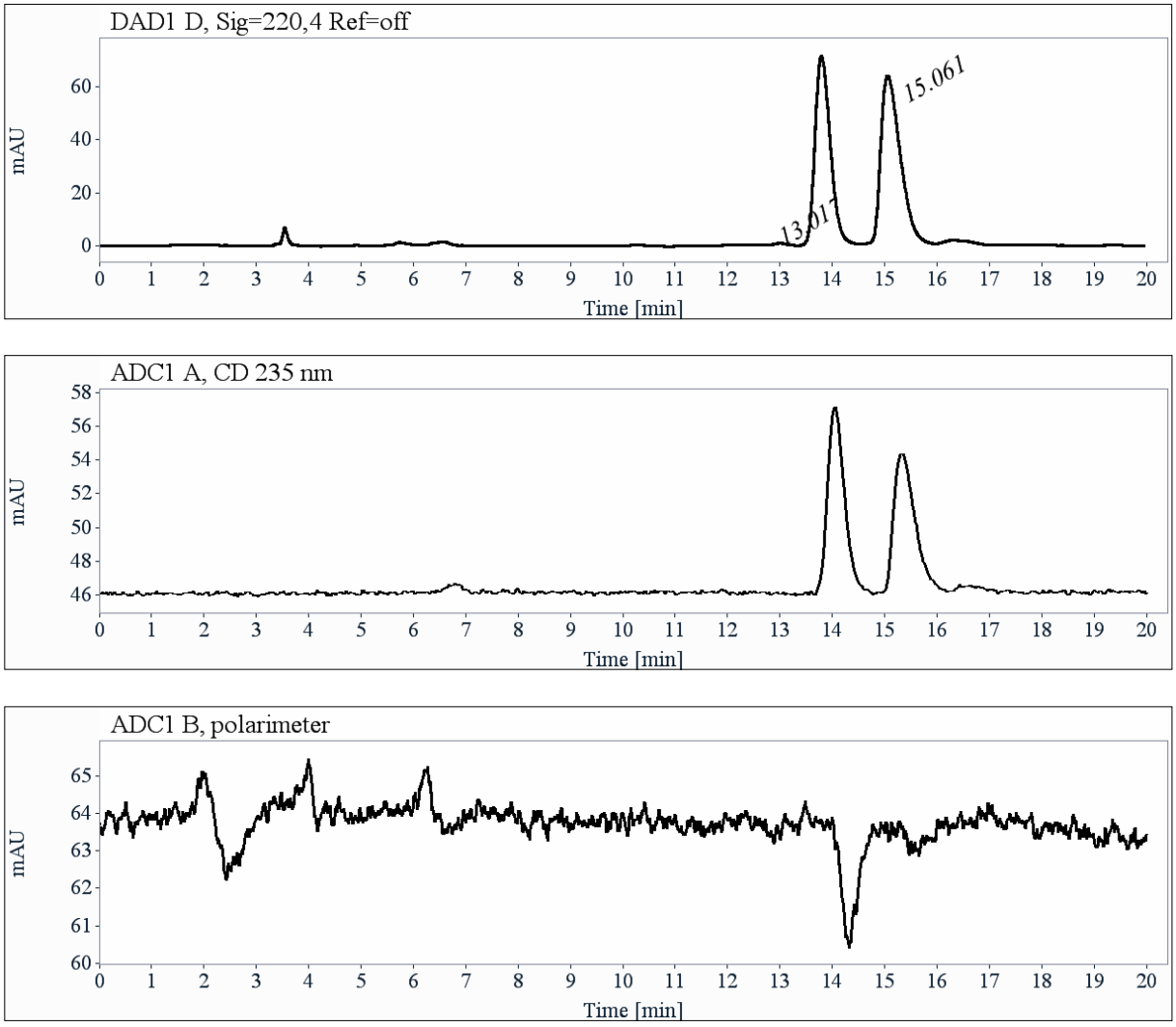
t_R (min)	Area	%	k
13.88	3	0.30	3.70
14.59	1097	99.70	3.95
Total	1100	100.00	

e.e. =99%.

t_R (min)	Area
12.86	1448
13.88	3
14.59	1097
15.17	5

e.d. = 14%.

*Compound **(R)-1-8b***

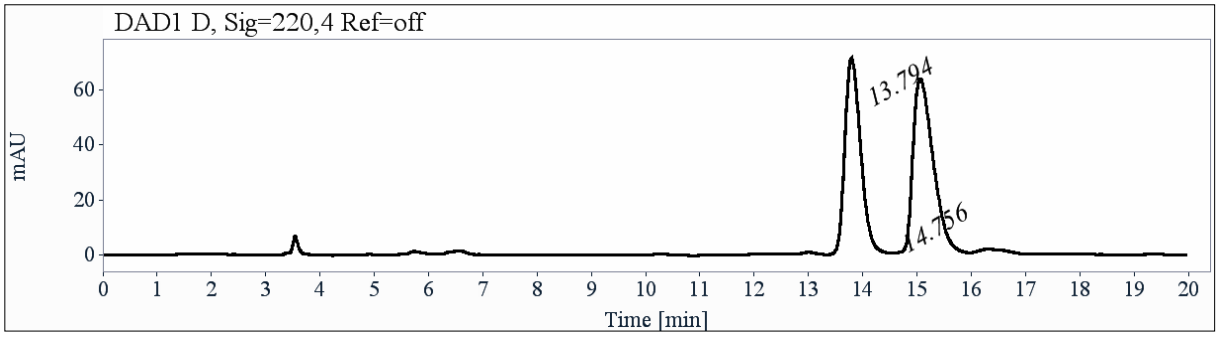


Major diastereoisomer

t_R (min)	Area	%	k
13.02	13	0.80	3.41
15.06	1636	99.20	4.11
Total	1649	100.00	

e.e. = 98%.

Minor diastereoisomer



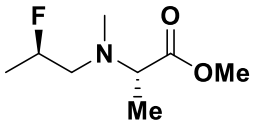
t_R (min)	Area	%	k
13.79	1445	99.55	3.68
14.76	7	0.45	4.00
Total	1451	100.00	

e.e. = 99%.

t_R (min)	Area
13.02	13
13.79	1445
14.76	7
15.06	1636

e.d. = 6%.

Compound (*S*)-1-8c: *methyl N-((R)-2-fluoropropyl)-N-methyl-L-alaninate*



Compound **(*S*)-1-8c** was prepared following general procedure **1.C** starting from **(*S*)-1-7c** (57 mg, 0.36 mmol). Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1 to 1/9) provided the diastereoisomeric mixture (3:2) of compound **(*S*)-1-8c** (39 mg, 0.22 mmol, 61%) as a colorless oil.

Rf: 0.45 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.73 (dm, J_{HF} = 48.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.51 – 3.38 (m, 1H), 2.90 – 2.47 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.34 – 1.24 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 174.0 (CO_{min}), 173.9 (CO_{maj}), 90.2 (d, J_{CF} = 168 Hz, CHF_{maj}), 89.5 (d, J_{CF} = 168 Hz, CHF_{min}), 62.1 (CH_{maj}), 61.8 (CH_{min}), 59.2 (d, J_{CF} = 21.5 Hz, $CH_{2\ maj}$), 58.6 (d, J_{CF} = 21 Hz, CH_2

$_{min}$), 51.4 (OMe), 40.0 (NMe_{min}), 39.6 (NMe_{maj}), 19.2 (d, J_{CF} = 22.5 Hz, $CH_{3\ maj}$), 19.1 (d, J_{CF} = 22.5 Hz, $CH_{3\ min}$), 15.4 ($CH_{3\ maj}$), 15.3 ($CH_{3\ min}$).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -175.81 (min), -175.87 (maj).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 178.1243, calc'd $C_8H_{17}FNO_2$ requires 178.1238.

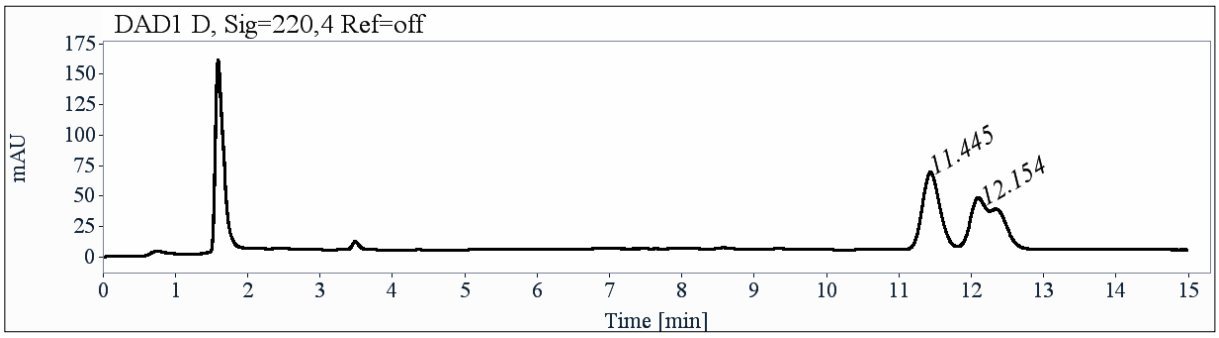
$[\alpha]_D^{20}$ -31.8 (c = 0.17, $CHCl_3$).

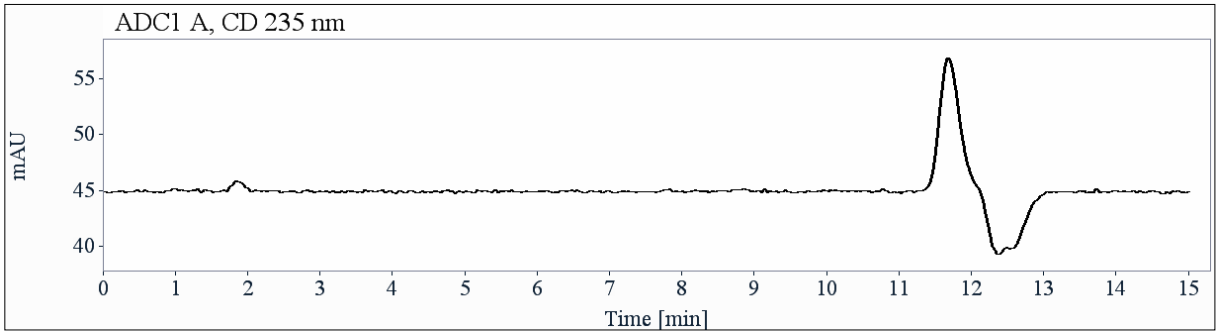
The corresponding enantiomer **(*R*)-1-8c** was prepared following general procedure **1.C** starting from **(*R*)-1-7c** (0.24 mmol, 38 mg). Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1, 1/9) provided the diastereoisomeric mixture (3:2) of compound **(*R*)-1-8c** (0.12 mmol, 21 mg, 50%) as a colorless oil. The spectroscopic data correspond to those previously described for the enantiomer **(*S*)-1-8c**.

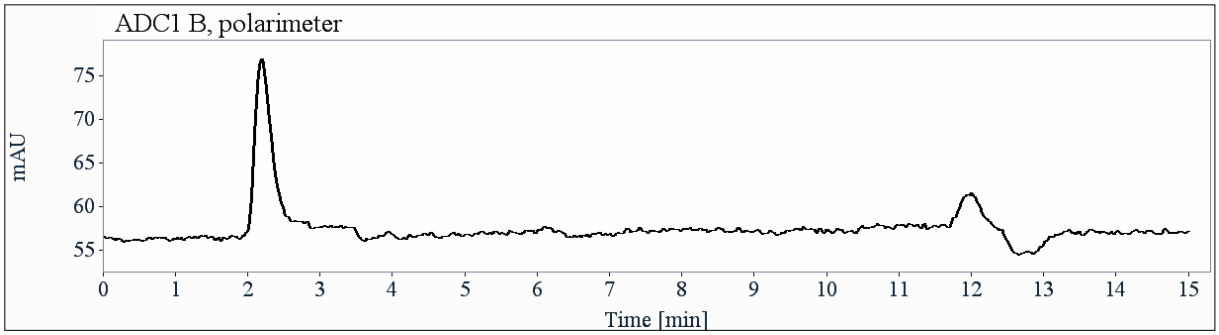
HPLC analysis: For these diastereomers, we did not find any conditions to separate the 4 isomers. We proceeded in two steps: first to find conditions to discriminate at the asymmetric carbon bonded to the nitrogen atom and then to find conditions to discriminate the asymmetric carbon carrying the fluorine atom. Thus, we first verify that the enantiomeric excesses are greater than 99%, then we visualize the two diastereomers.

Analysis conditions: Chiralpak IG, Heptane/tert-butanol (99/1), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.

*Racemic mixture of **(S)-1-8c** and **(R)-1-8c***

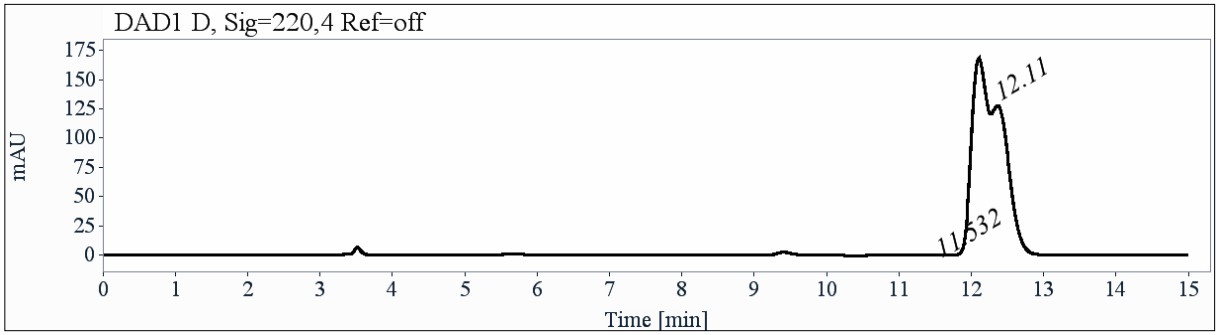


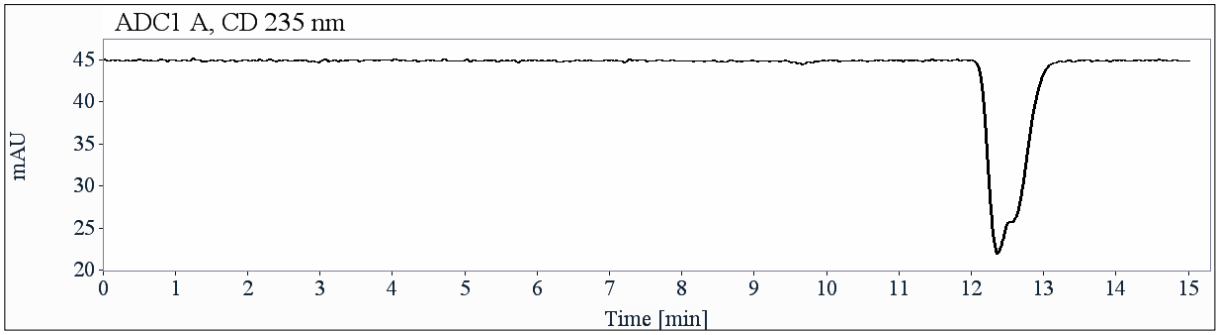


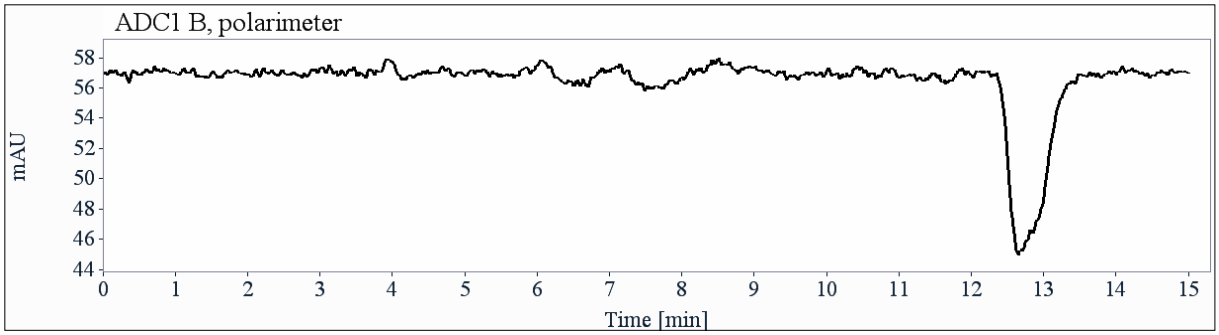


t_R (min)	Area	%	k	α	Rs
11.44	1075	47.31	2.88		
12.15	1197	52.69	3.12	1.08	1.21
Total	2271	100.00			

*Compound **(S)-1-8c***





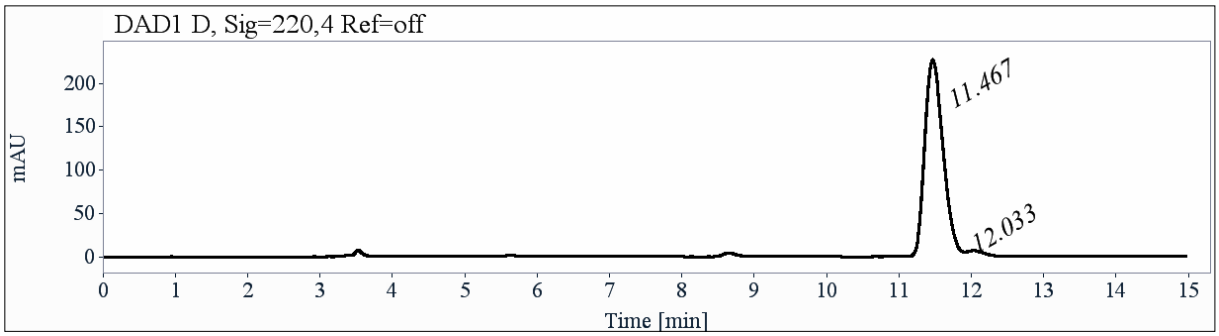


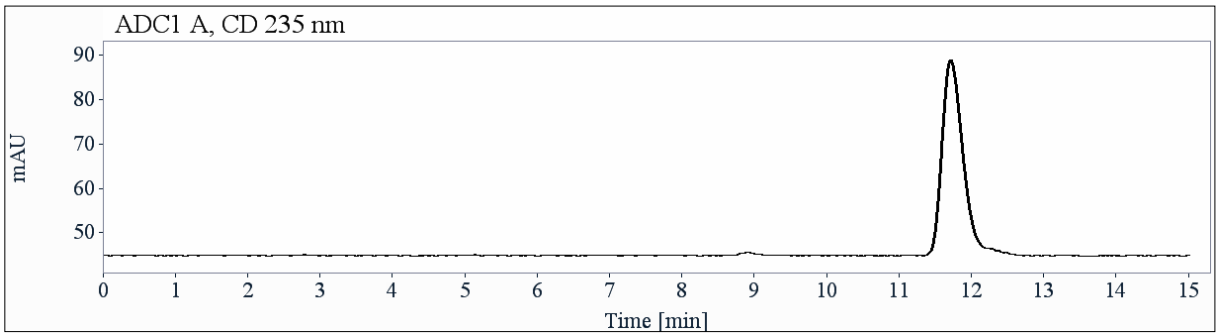
t_R (min)	Area	%	k

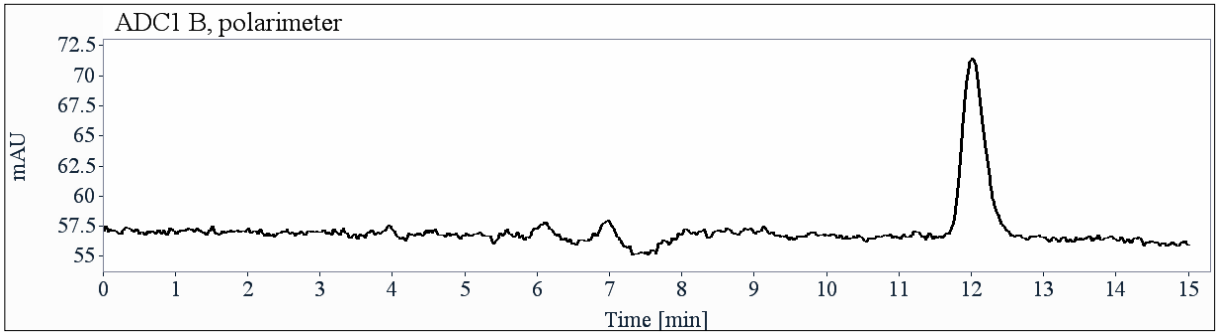
11.53	8	0.16	2.91
12.11	4773	99.84	3.11
Total	4781	100.00	

e.e. = 99%.

*Compound **(R)-1-8c***



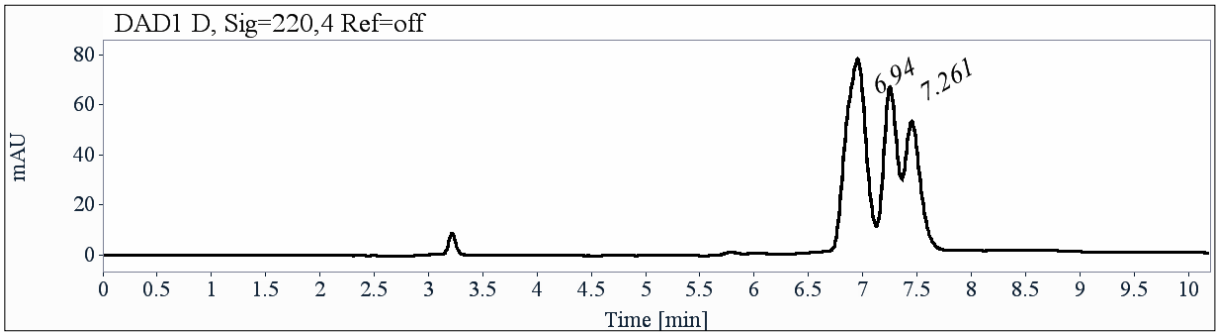


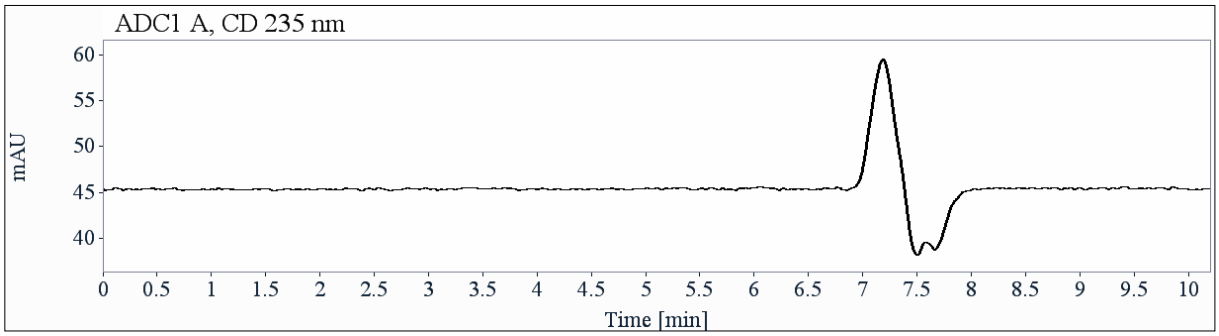


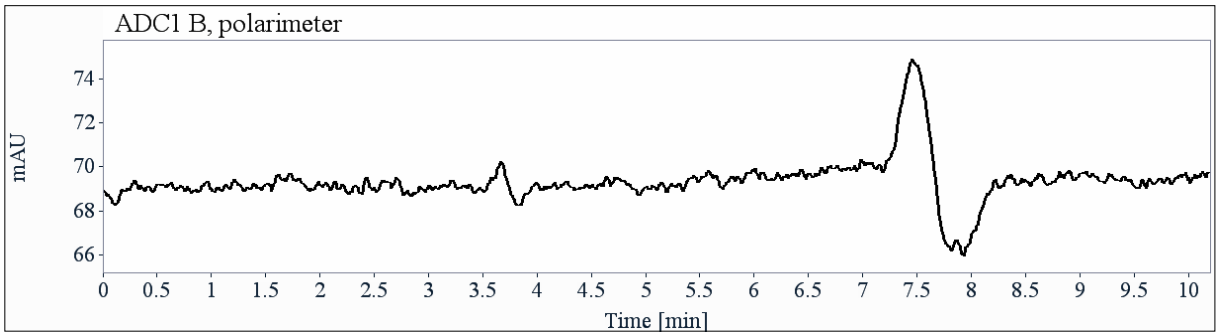
t_R (min)	Area	%	k
11.47	4014	97.05	2.89
12.03	122	2.95	3.08
Total	4136	100.00	

Analysis conditions: Lux-Amylose-1, Heptane/tert-butanol (99/1), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.

*Racemic mixture of **(S)-1-8c** and **(R)-1-8c***

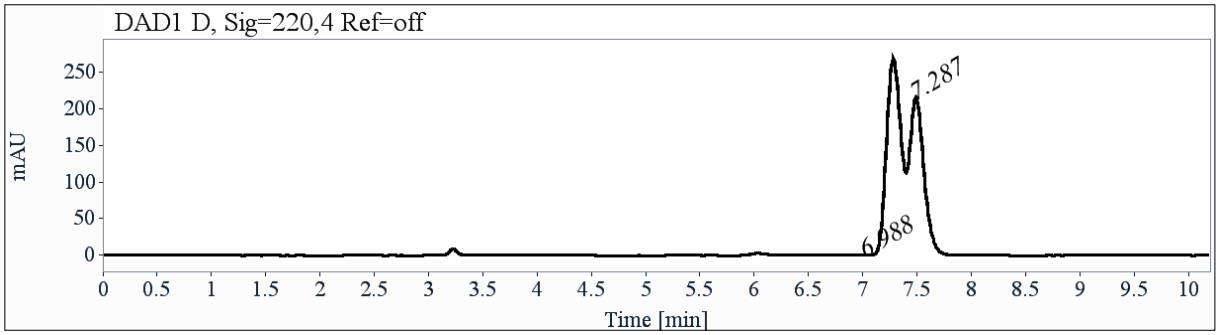


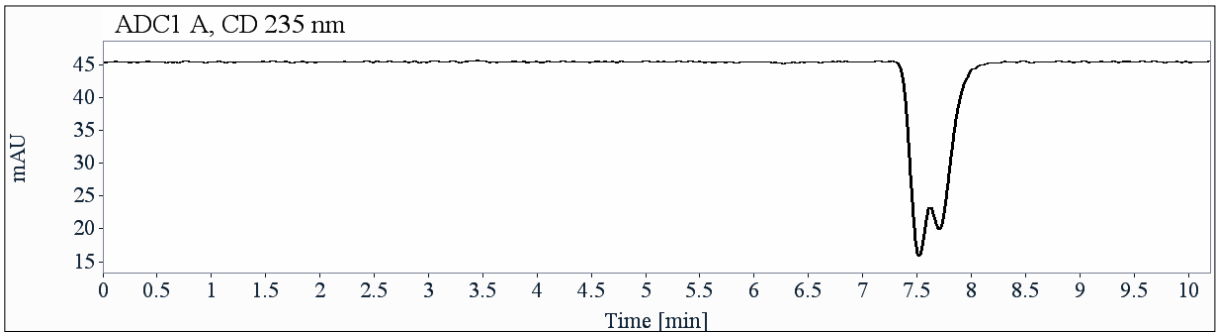


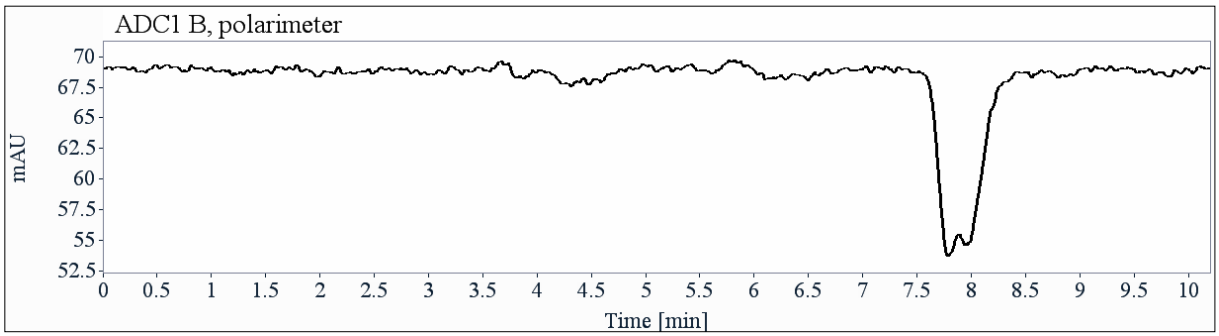


t_R (min)	Area	%	k	α	Rs
6.94	997	47.44	1.35		
7.26	1105	52.56	1.46	1.08	1.09
Total	2102	100.00			

*Compounds **(S)-1-8c***



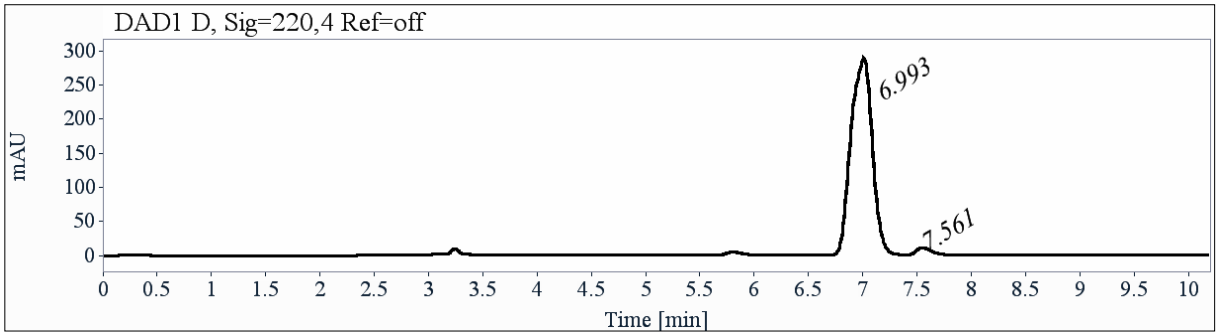


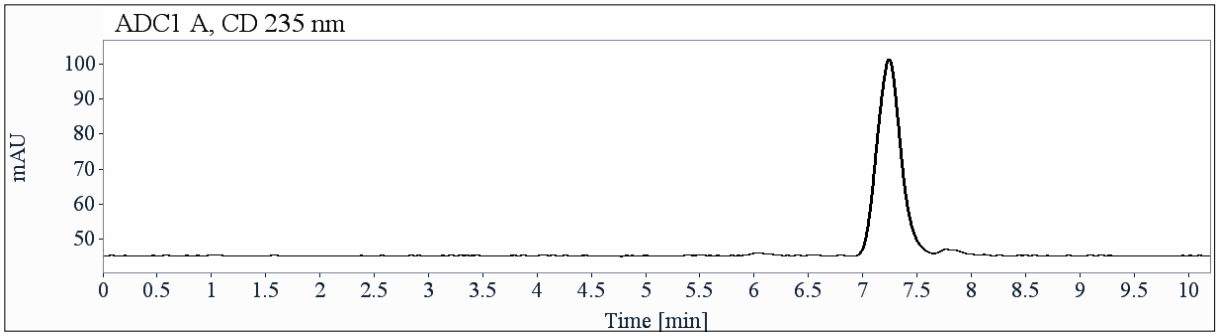


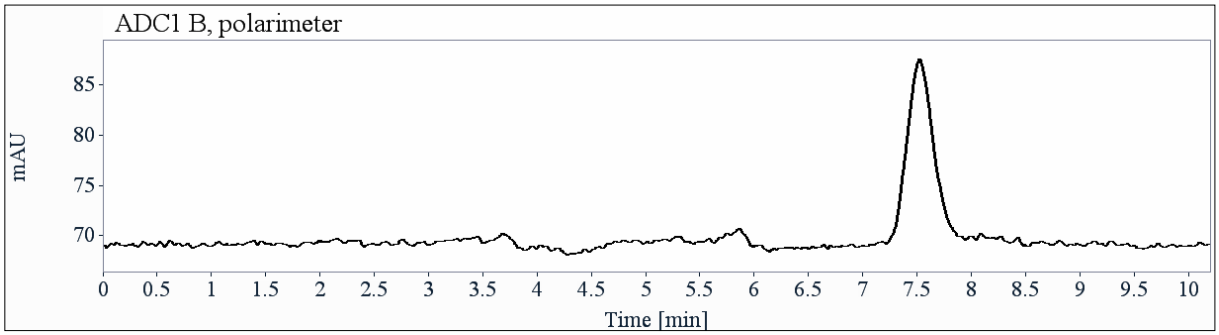
t_R (min)	Area	%	k
6.99	5	0.11	1.37
7.29	4535	99.89	1.47
Total	4540	100.00	

e.e. = 99%

*Compound **(R)-1-8c***





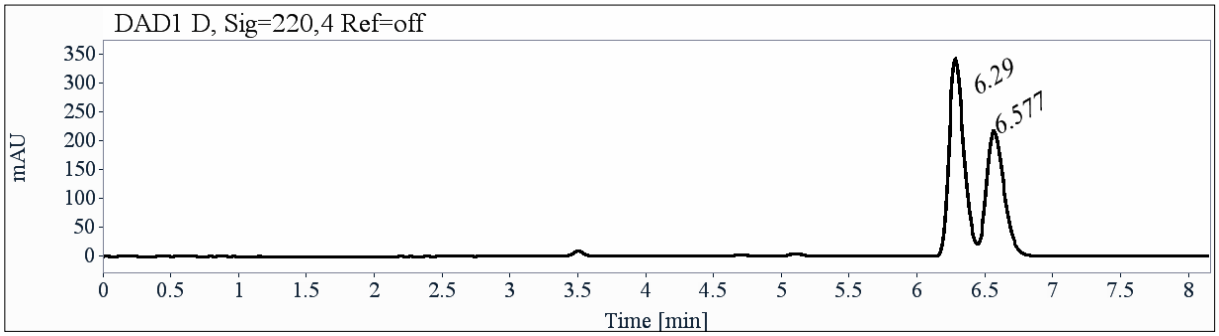


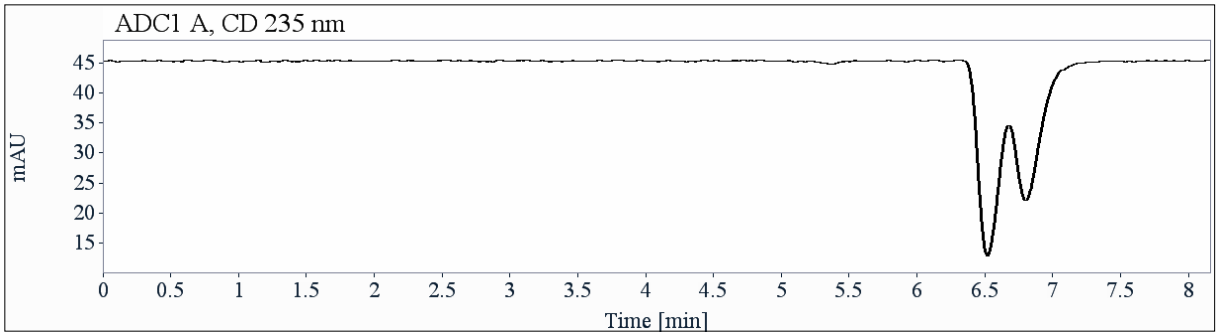
t_R (min)	Area	%	k
6.99	3961	97.09	1.37
7.56	119	2.91	1.56
Total	4079	100.00	

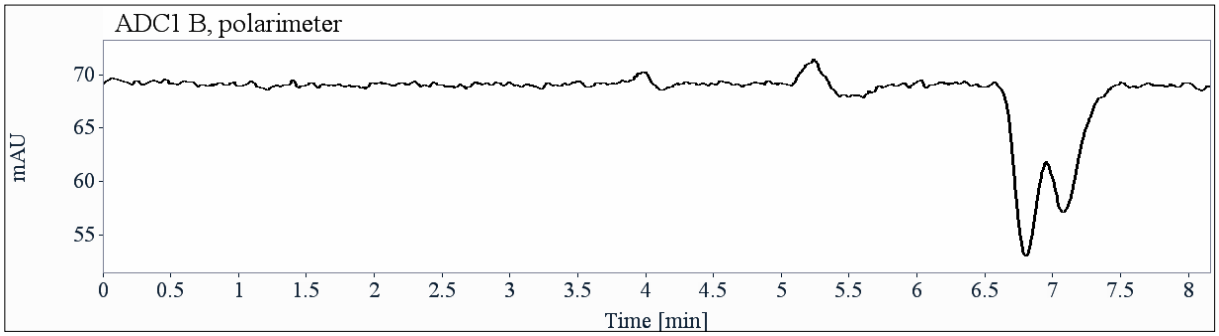
e.e. = 99%

*Separation of two diastereoisomers **(S)-1-8c***

Analysis conditions: Lux-Cellulose-3, Heptane/tert-butanol (99/1), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.





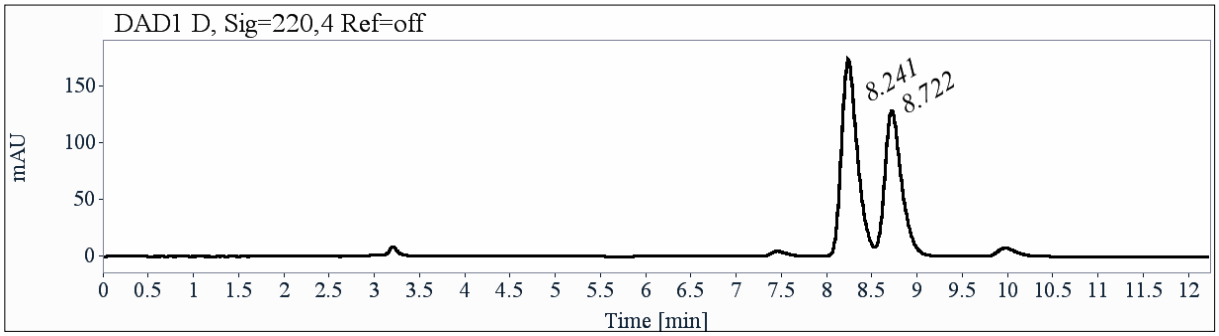


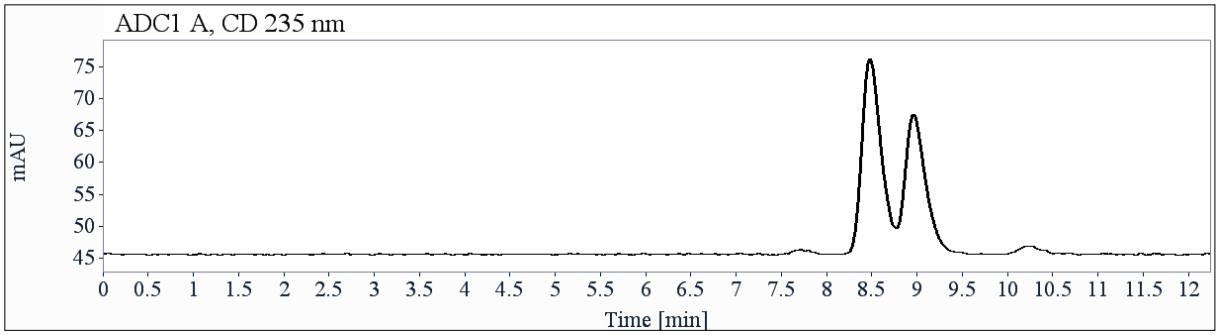
t_R (min)	Area	%	k	Selectivity	Rs
6.29	2573	56.61	1.13		
6.58	1973	43.39	1.23	1.09	1.31
Total	4545	100.00			

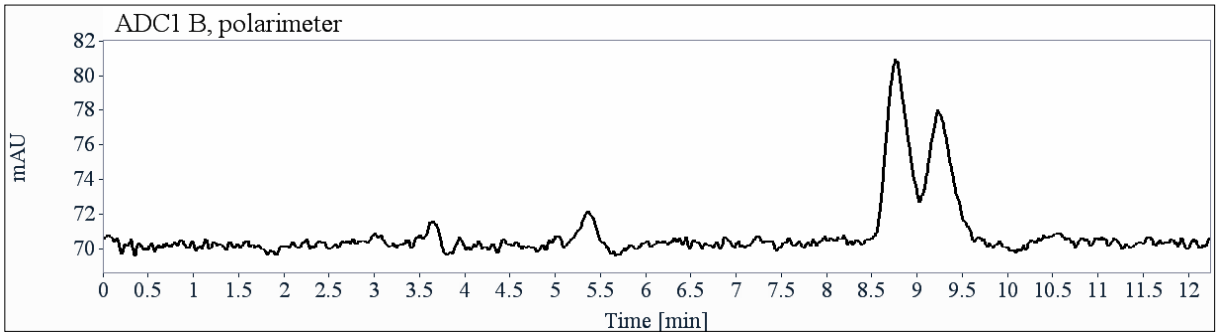
e.d. = 13%

*Separation of two diastereoisomers **(R)-1-8c***

Analysis conditions: Lux-Cellulose-2, Heptane/tert-butanol (99/1), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.



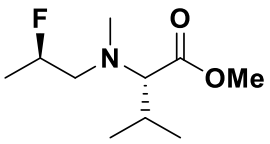




t_R (min)	Area	%	k	Selectivity	Rs
8.24	2120	56.19	1.79		
8.72	1653	43.81	1.96	1.09	1.47
Total	3773	100.00			

e.d. = 12%.

Compound (*S*)-1.8d: *methyl N-((R)-2-fluoropropyl)-N-methyl-L-valinate*



Compound **(*S*)-1.8d** was prepared following general procedure **1.C** starting from **(*S*)-1.7d** (27 mg, 0.15 mmol). Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1 to 1/9) provided the diastereoisomeric mixture (1:1) of compound **(*S*)-1.8d** (21 mg, 0.10 mmol, 68%) as a colorless oil.

Rf: 0.65 (Eluent: EtOAc/PE 5/95)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.75 (dm, J_{HF} = 48.8 Hz, 1H), 3.69 (s, *3*H), 2.82 (ddd, *J* = 17.2, 14.2, 7.4 Hz, 0.5 H), 2.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 0.5 H), 2.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 0.5 H)2.64 (m, 1H), 2.45 (ddd, *J* = 27.3, 14.2, 3.5 Hz, 0.5 H), 2.33 (2 s, 3H), 2.98 (m, 1H), 1.30 (2 dd, *J* = 23.9, 6.3 Hz, 3H), 0.99 (2 d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (2 d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172.6 (2 CO), 90.7 (d, J_{CF} = 167 Hz, CHF), 89.0 (d, J_{CF} = 167 Hz, CHF), 74.3 (2 C), 59.5 (d, J_{CF} = 22 Hz, CH_2), 59.3 (d, J_{CF} = 22 Hz, CH_2), 50.8 (OMe), 39.5 (NMe), 39.2 (NMe), 27.7 (CH), 27.6 (CH), 20.0 (2 CH_3), 19.3 (2 CH_3), 19.4 (d, J_{CF} = 23 Hz, CH_3), 19.2 (d, J_{CF} = 22.5 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -175.3 (50), -175.8 (50).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 206.1561, calc'd $C_{10}H_{21}FNO_2$ requires 206.1551.

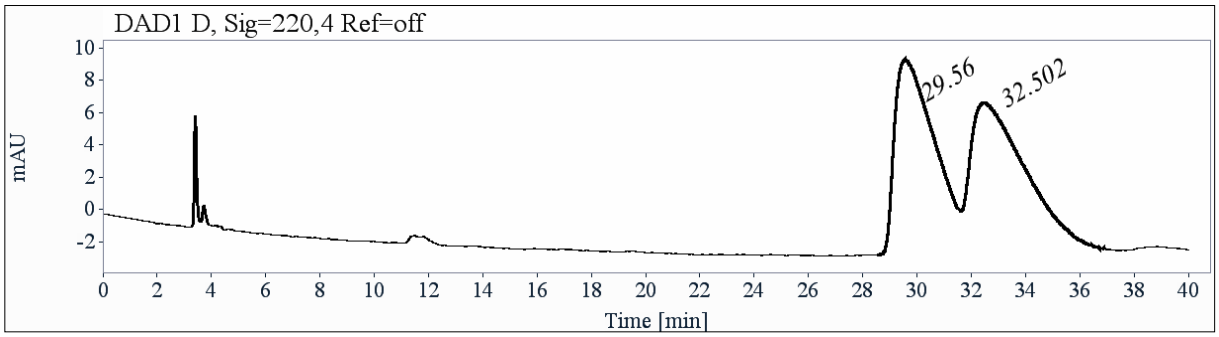
$[\alpha]_D^{20}$ -27.7 (c = 0.18, $CHCl_3$).

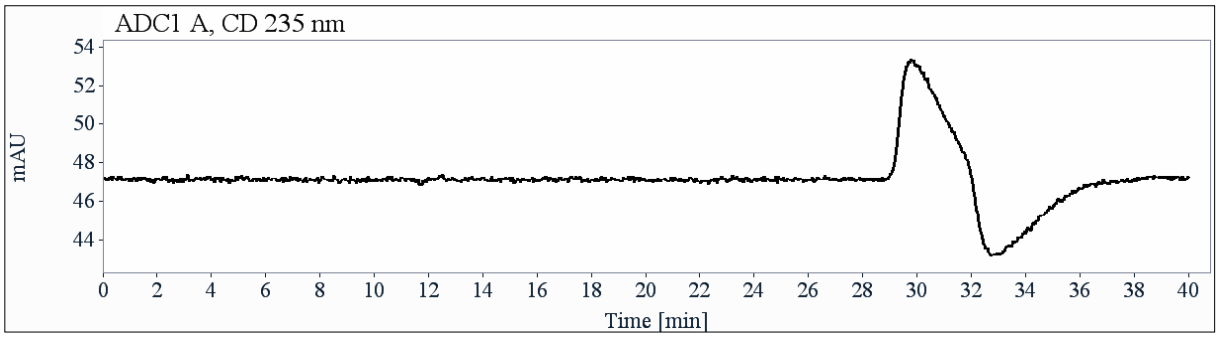
Compound **(*R*)-1.8d** was prepared following general procedure **1.C** starting from **(*R*)-1.7d** (0.42 mmol, 79 mg). Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1, 1/9) provided the diastereoisomeric mixture (1:1) of compound **(*R*)-1.8d** (0.29 mmol, 60 mg, 68%) as a colorless oil. The spectroscopic data correspond to those previously described for the enantiomer **(*S*)-1.8d**.

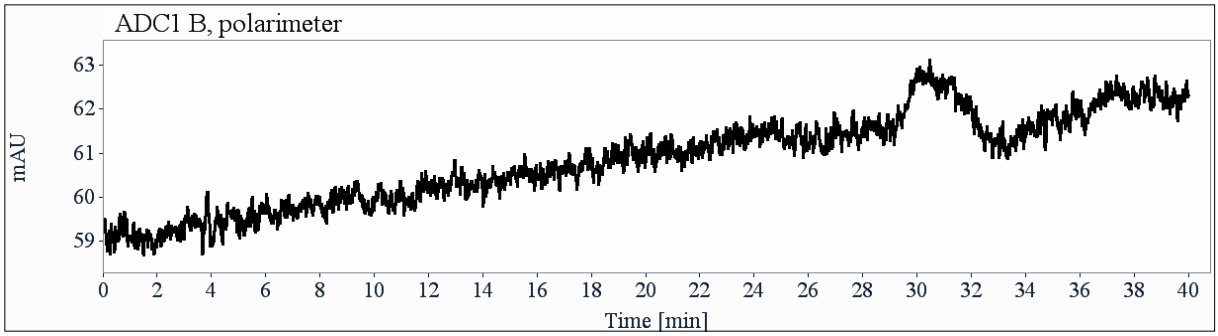
HPLC analysis: For these diastereomers, we did not find any conditions to separate the 4 isomers.

Analysis conditions: Chiralpak IE, Heptane/isopropanol (99.9/0.1), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.

*Racemic mixture **(S)-1.8d** and **(R)-1.8d***

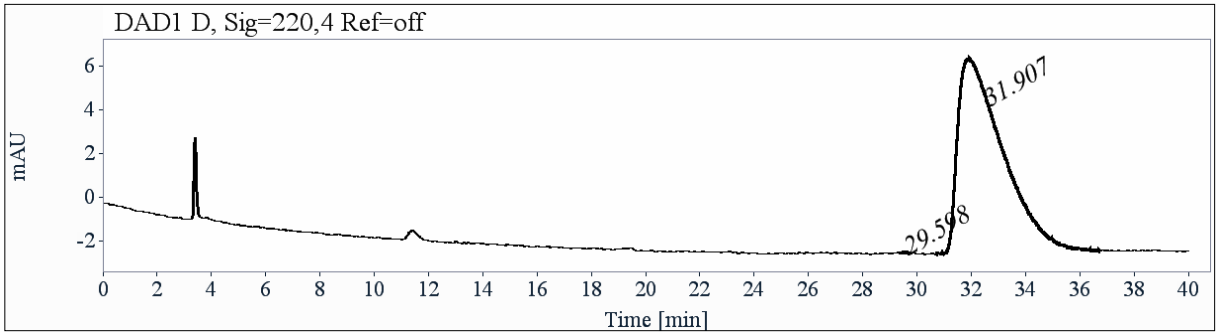


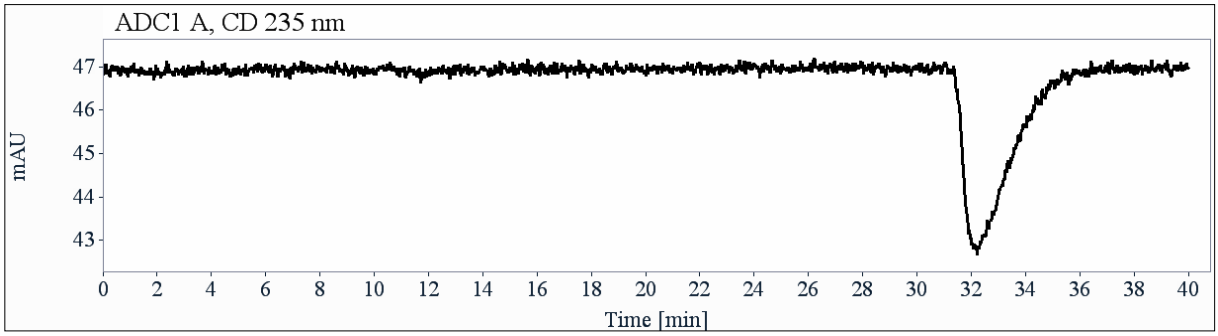


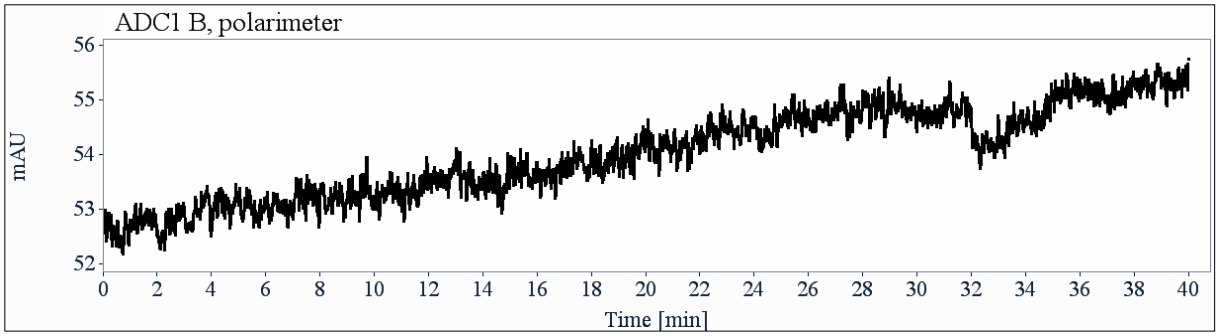


t_R (min)	Area	%	k	α	Rs
29.56	1240	47.76	9.02		
32.50	1356	52.24	10.02	1.11	0.88
Total	2596	100.00			

*Compound **(S)-1.8d***





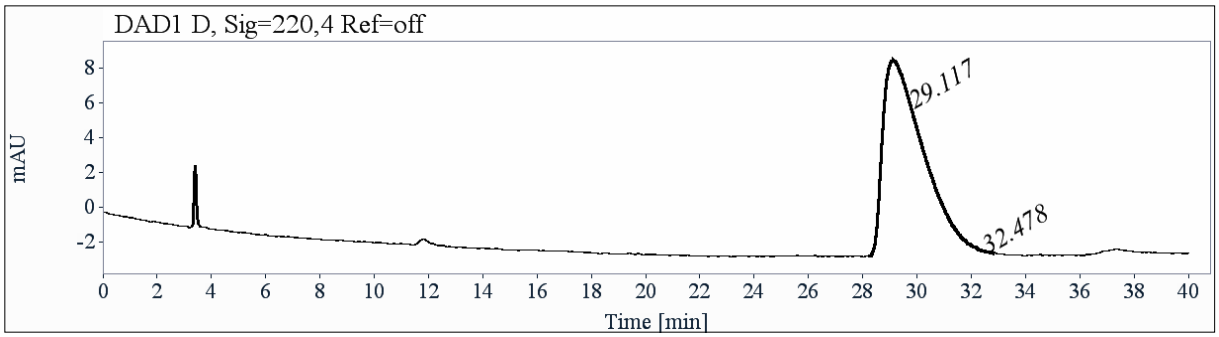


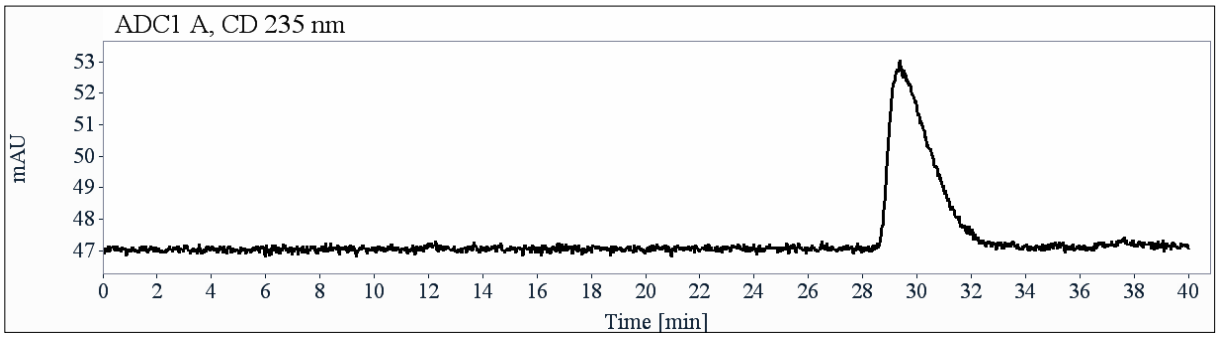
t_R (min)	Area	%	k

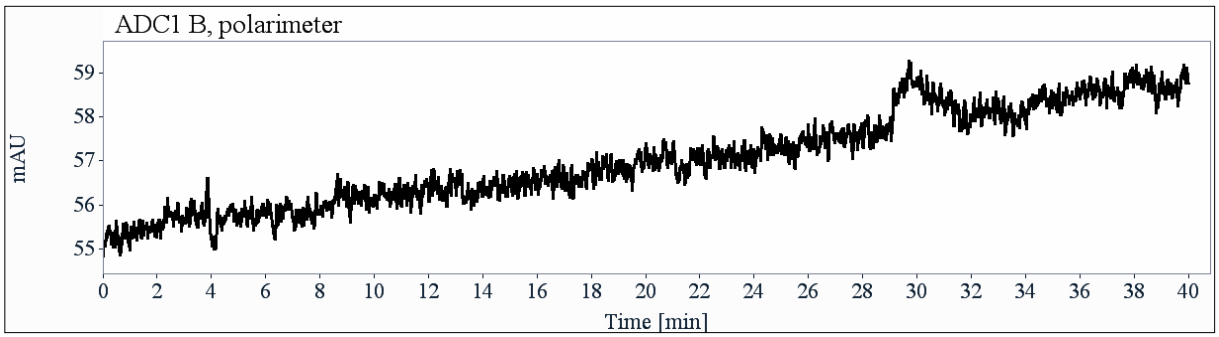
29.60	1	0.12	9.03
31.91	1048	99.88	9.82
Total	1049	100.00	

e.e. = 99%.

*Compound **(R)-1.8d***







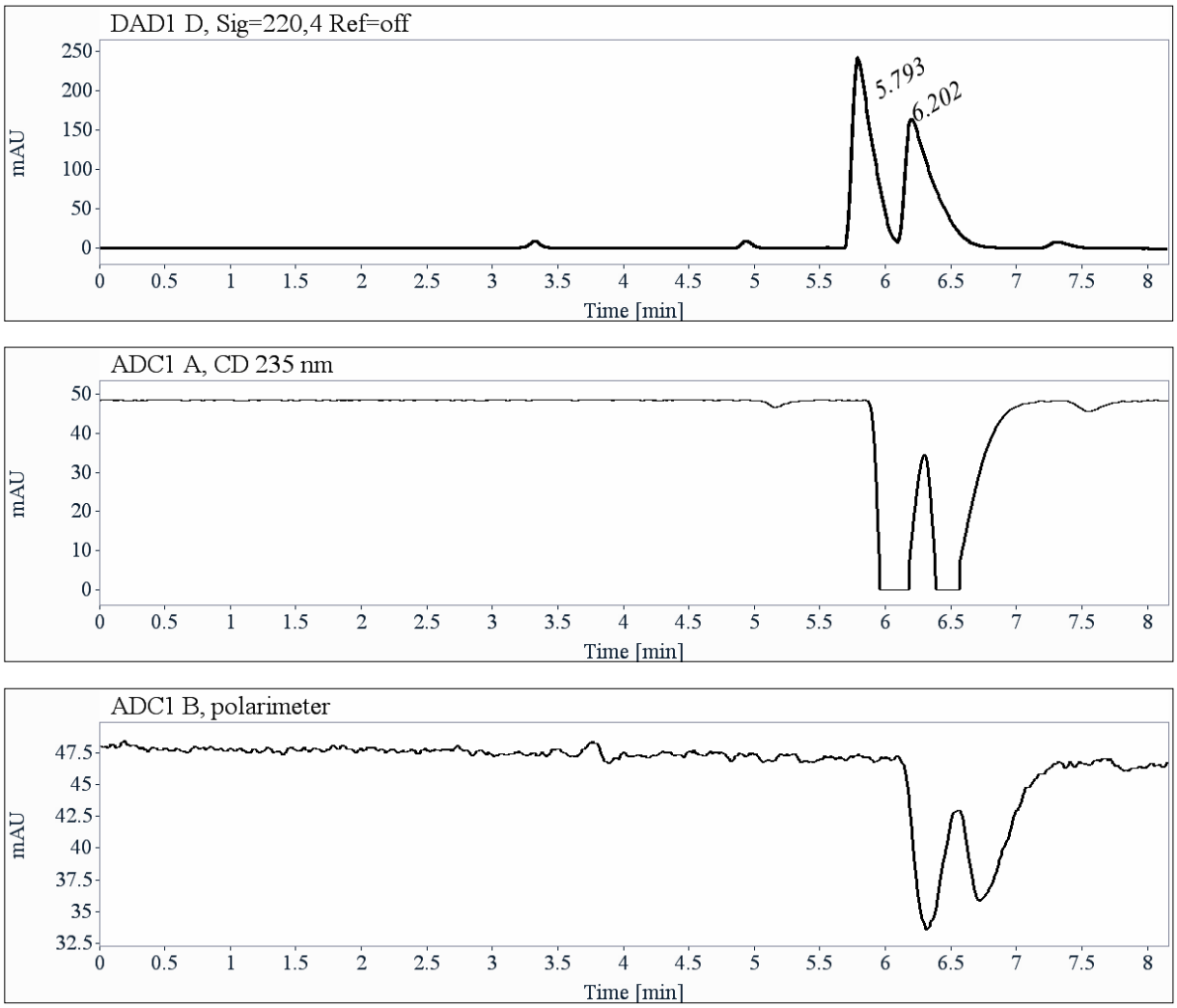
t_R (min)	Area	%	k
29.12	1197	99.85	8.87
32.48	2	0.15	10.01
Total	1198	100.00	

e.e. = 99%.

*Separation of two diastereisomers **(S)-1.8d***

Analysis conditions: Lux-Cellulose-3, Heptane/isopropanol (99.9/0.1), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.

*Compound **(S)-1.8d***



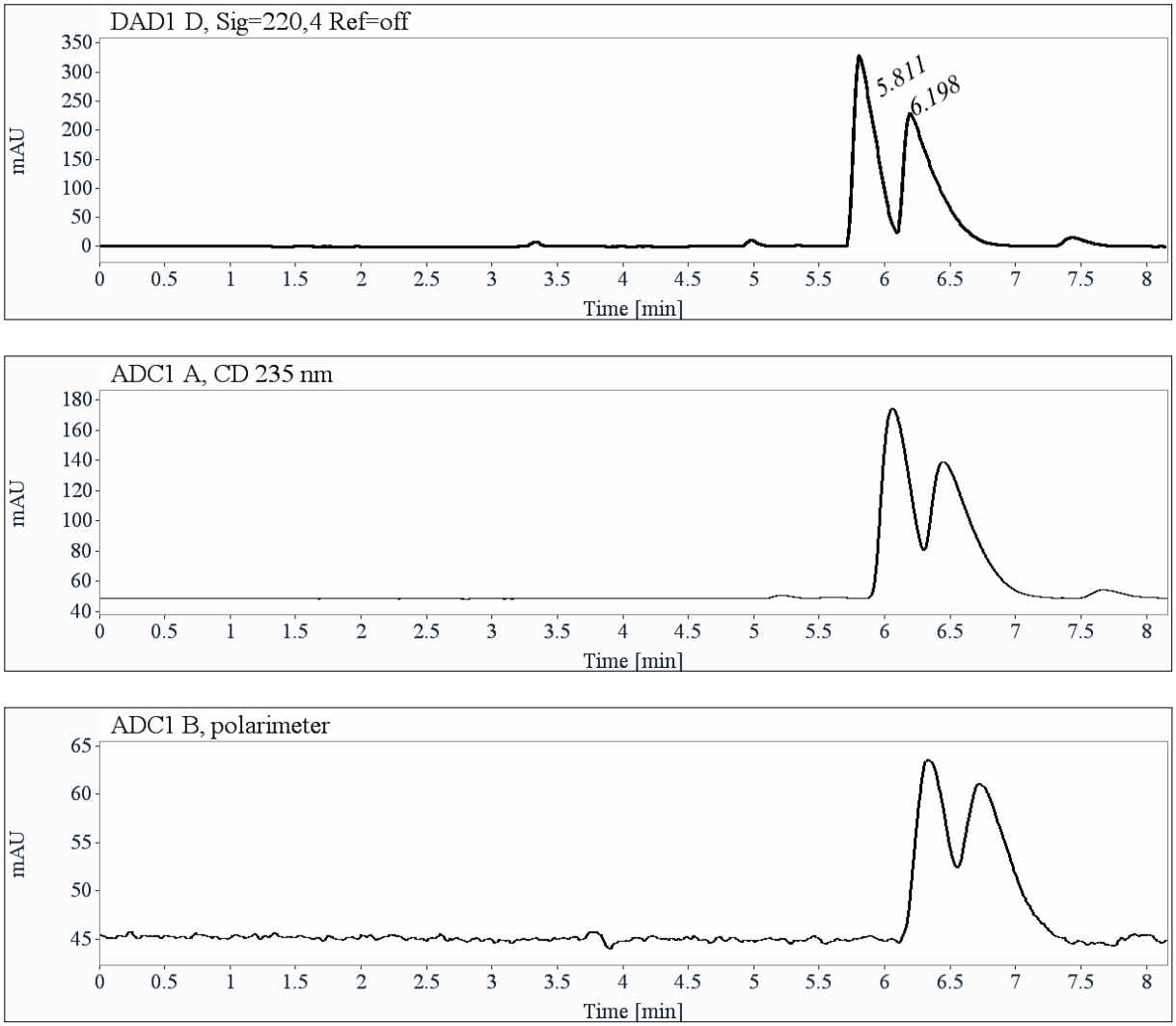
t_R (min)	Area	%	k	selectivity	Rs
5.79	2600	51.24	0.96		
6.20	2475	48.76	1.10	1.14	1.19
Total	5074	100.00			

e.d. = 0%.

*Separation of two diastereisomers **(R)-1.8d***

Analysis conditions: Lux-Cellulose-3, Heptane/isopropanol (99.9/0.1), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.

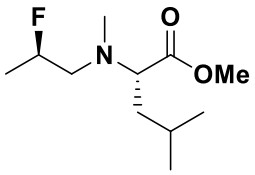
*Compound **(R)-1.8d***



t_R (min)	Area	%	k	selectivity	Rs
5.81	3794	49.03	0.97		
6.20	3945	50.97	1.10	1.14	0.99
Total	7739	100.00			

e.d. = 0%.

Compound (*S*)-1.8e: *methyl N-((R)-2-fluoropropyl)-N-methyl-L-leucinate*



Compound **(*S*)-1.8e** was prepared following general procedure **1.C** starting from **(*S*)-1.7e** (0.40 mmol, 80 mg). Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1 to 1/9) provided the diastereoisomeric mixture (3:2) of compound **(*S*)-1.8e** (0.30 mmol, 66 mg, 75%) as a colorless oil.

Rf: 0.65 (Eluent: EtOAc/PE 5/95)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.71 (dm, *J* = 48.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 17.8, 14.3, 7.4 Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.66 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.52 (ddd, *J* = 27.8, 14.3, 3.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) 1.76 – 1.60 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.29 (2 dd, *J* = 23.7, 6.3 Hz, 3H), 0.91 (2 d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (2d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 173.7 (2CO), 90.5 (d, J_{CF} = 167 Hz, CHF), 89.3 (d, J_{CF} = 167 Hz, CHF), 65.2 (CH), 65.0 (CH), 59.5 (d, J_{CF} = 22 Hz, CH_2), 59.2 (d, *J* = 21 Hz, CH_2), 51.1 (OMe), 39.5 (2 NMe), 38.9 (CH_2), 24.8 (2 CH), 22.9 (2 CH_3), 22.3 (2 CH_3), 19.2 (d, J_{CF} = 22.5 Hz, 2 CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -175.4, -175.8.

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 220.1709, calc'd $C_{11}H_{23}FNO_2$ requires 220.1707.

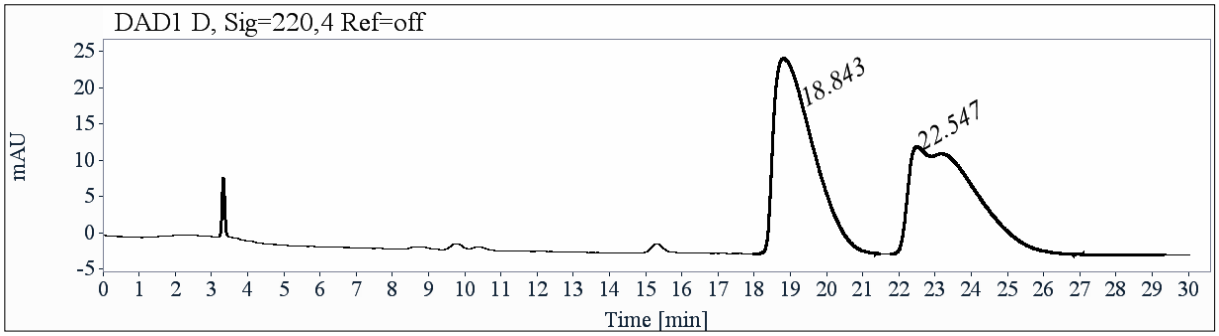
$[\alpha]_D^{20}$ -29.5 (c = 0.21, $CHCl_3$).

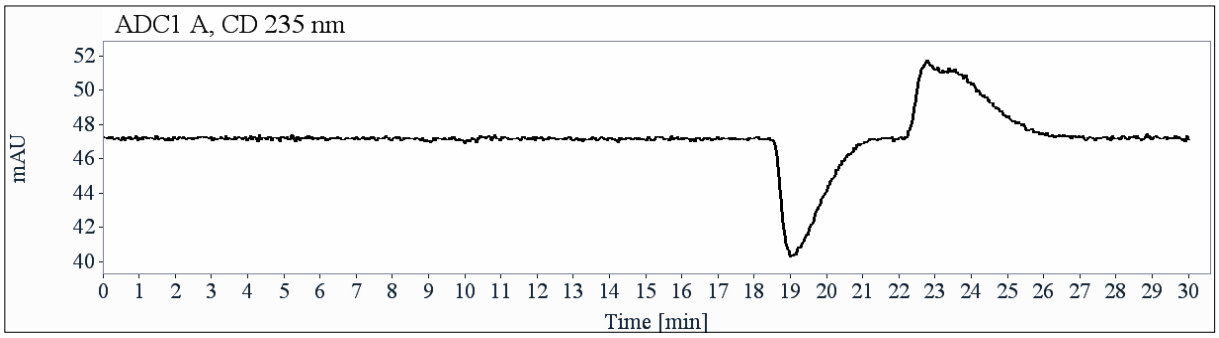
Compound **(*R*)-1.8e** was prepared following general procedure **1.C** starting from **(*R*)-1.7e** (0.37 mmol, 74 mg). Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1 to 1/9) provided the diastereoisomeric mixture (3:2) of compound **(*R*)-1.8e** (0.31 mmol, 67 mg, 83%) as a colorless oil. The spectroscopic data correspond to those previously described for the enantiomer **(*S*)-1.8e**.

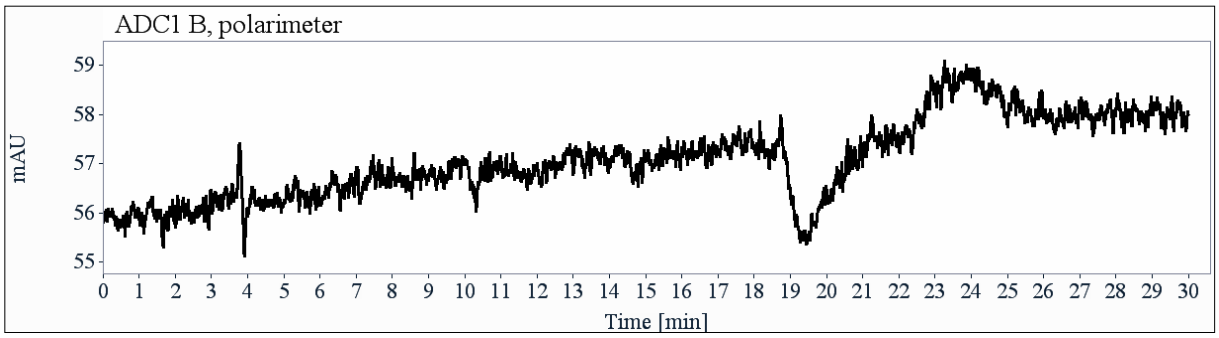
HPLC analysis: For these diastereomers, we did not find any conditions to separate the 4 isomers. So, the same procedure as previously is used.

Analysis conditions: Lux-Cellulose-4, Heptane/ispropanol (99.9/0.11), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.

*Racemic mixture of **(S)-1.8e** and **(R)-1.8e***

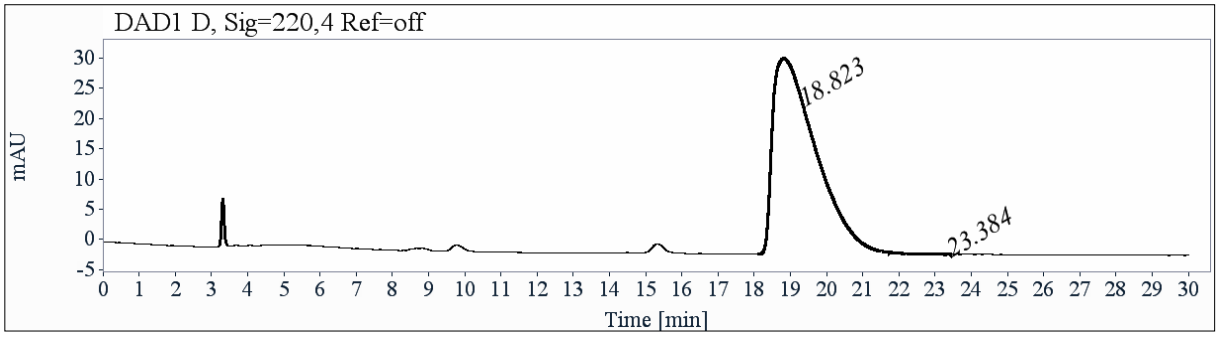


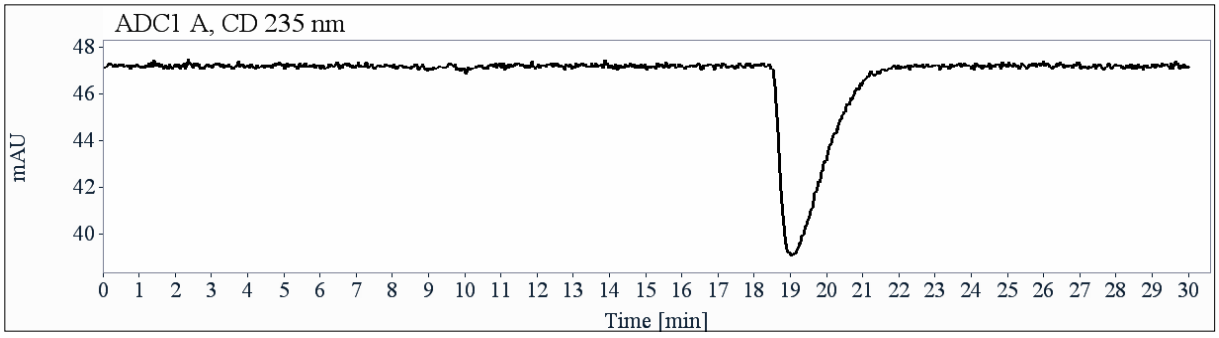


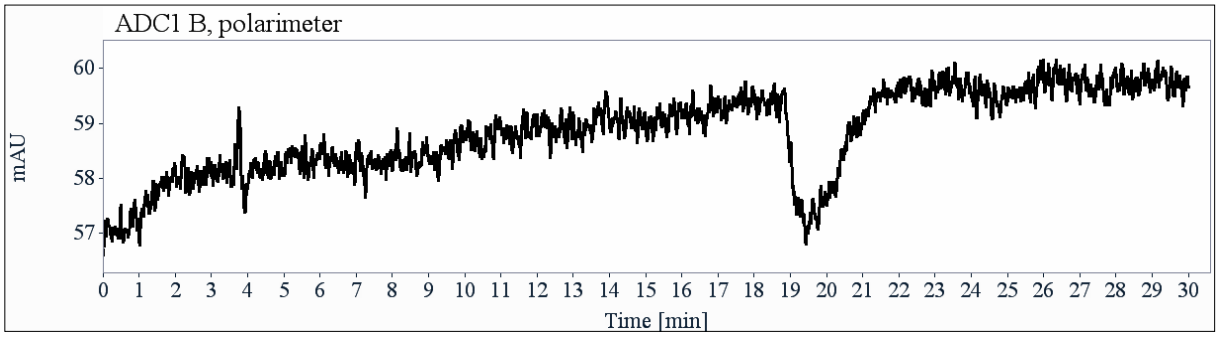


t_R (min)	Area	%	k	α	Rs
18.84	2049	51.64	5.39		
22.55	1919	48.36	6.64	1.23	1.44
Total	3967	100.00			

*Compound **(S)-1.8e***



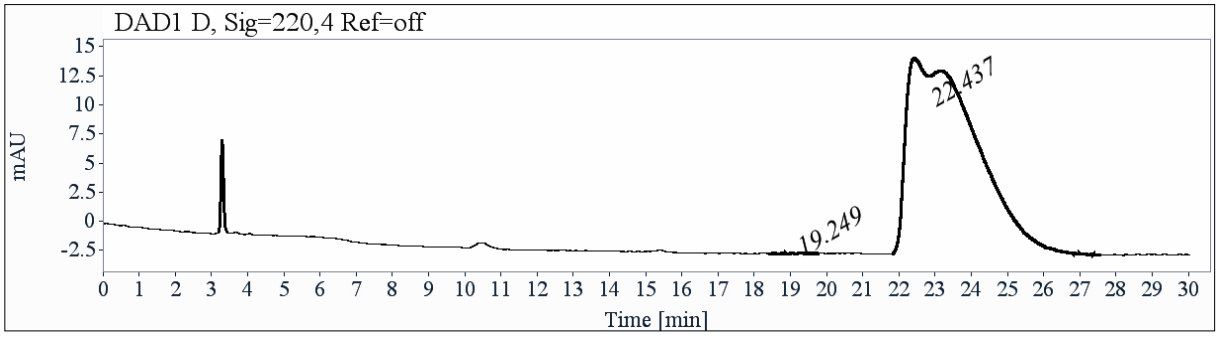


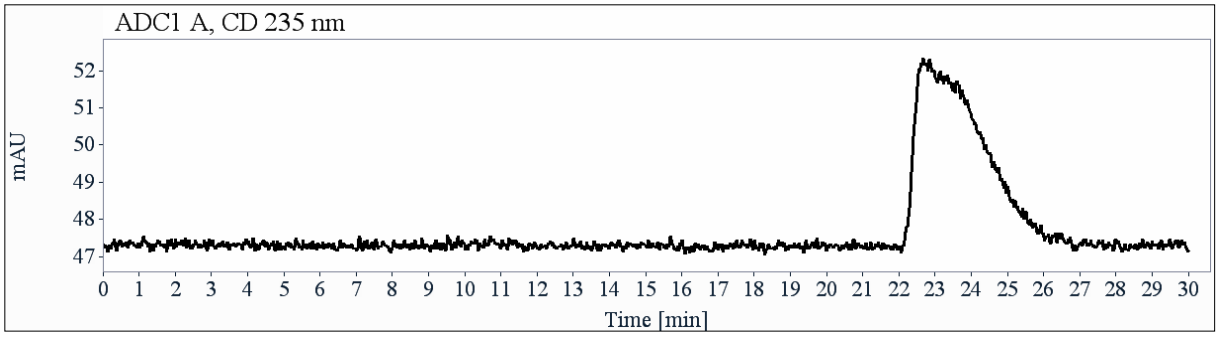


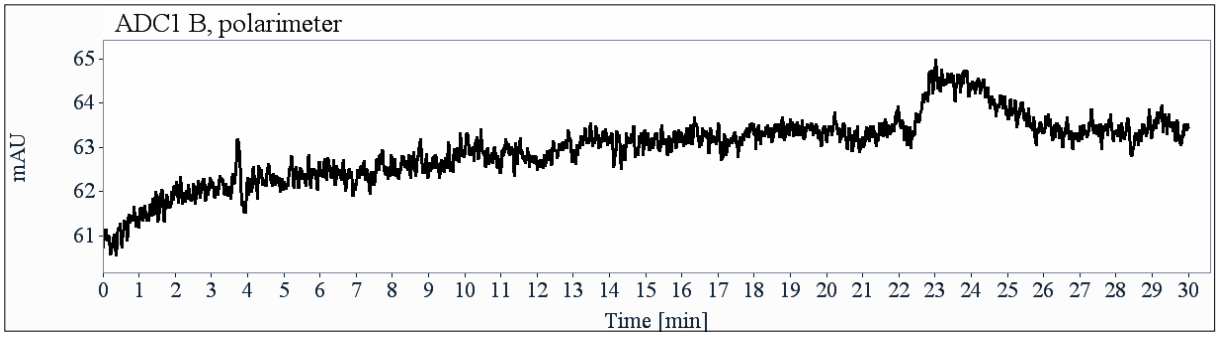
t_R (min)	Area	%	k
18.82	2729	99.70	5.38
23.38	8	0.30	6.93
Total	2737	100.00	

e.e. = 99%.

*Compound **(R)-1.8e***





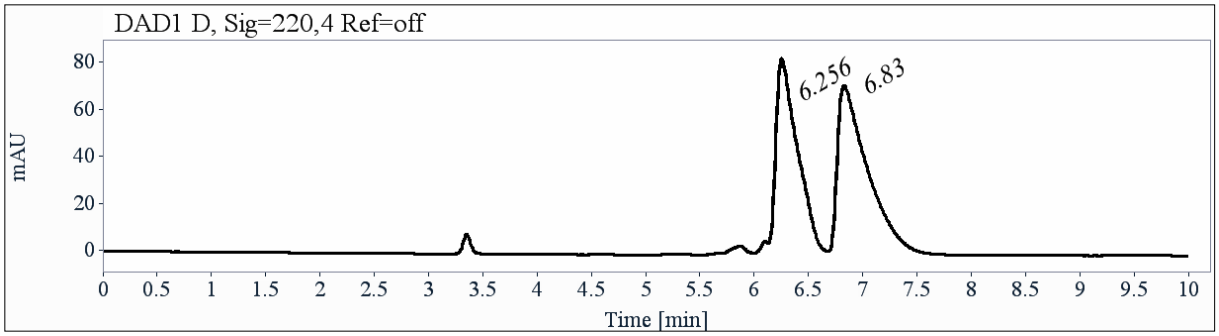


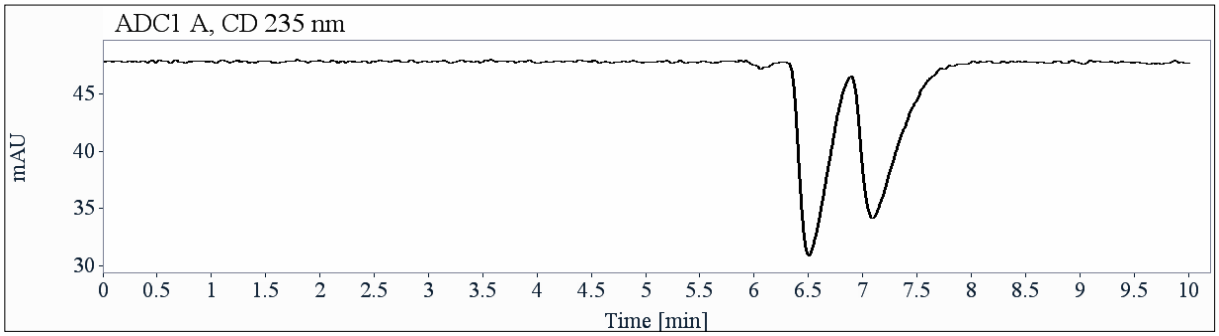
t_R (min)	Area	%	k
19.25	3	0.14	5.53
22.44	2283	99.86	6.61
Total	2286	100.00	

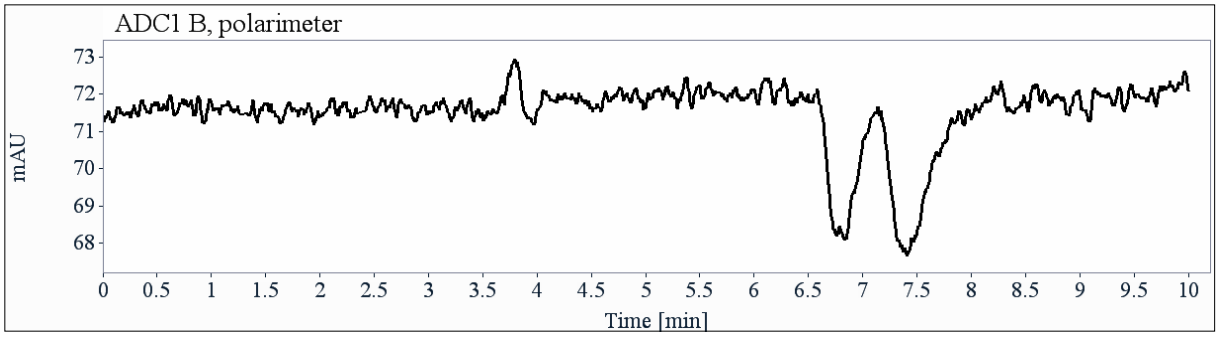
e.e. = 99%.

*Separation of two diastereoisomers **(S)-1.8e***

Analysis conditions: Lux-Cellulose-3, Heptane/isopropanol (99.9/0.11), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.





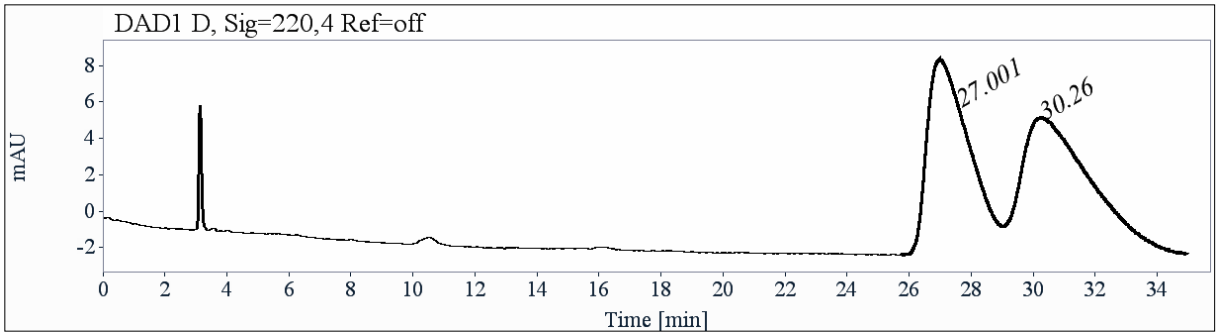


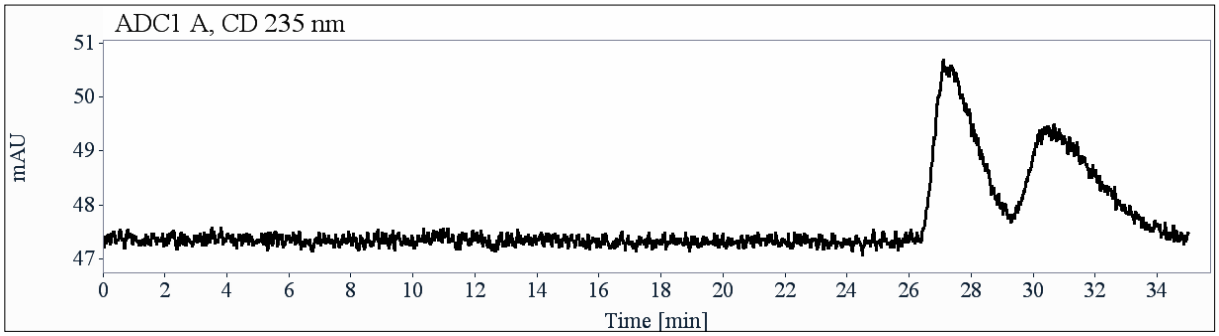
t_R (min)	Area	%	k	Selectivity	Rs
6.26	1160	45.40	1.12		
6.83	1396	54.60	1.32	1.17	1.32
Total	2556	100.00			

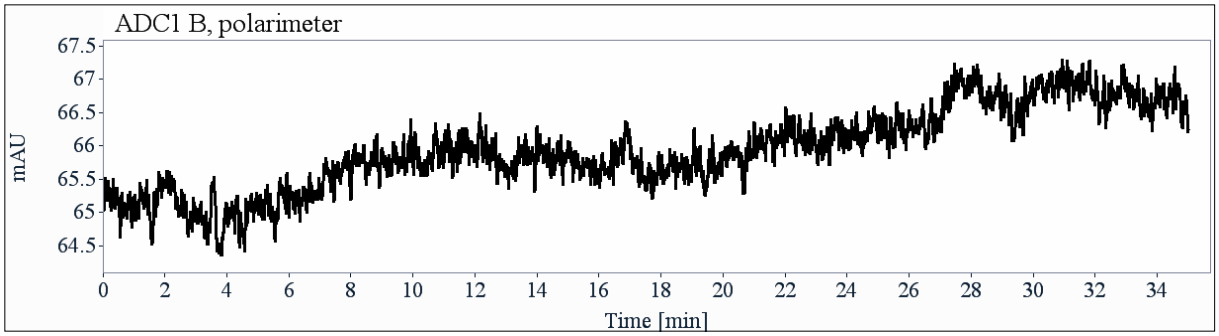
e.d. = 9%.

*Separation of two diastereoisomers **(R)-1.8e***

Analysis conditions: Lux-Cellulose-2, Heptane/isopropanol (99.9/0.1), 1 mL/min, UV 220 nm, CD 235 nm and polarimetry detection.





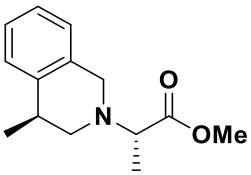


t_R (min)	Area	%	k	Selectivity	Rs
27.00	1027	46.26	8.15		
30.26	1193	53.74	9.26	1.14	1.00
Total	2219	100.00			

e.d. = 7%.

2.1.4. Diastereoselective intramolecular trapping

Compound (*S*)-1.11a: *methyl (S)-2-((S)-4-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propanoate*



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 2 mol% SbF_5) at -20 °C was added **(*S*)-1.10a** (80 mg, 0.34 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature por 10 minutes, then neutralized with water/ice/Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel (EtOAc/PE 0/1 to 1/9) to obtain the product **(*S*)-1.11a** (34 mg, 0.15 mmol, 44%) as a colorless oil with a 3:2 diastereoisomeric mixture.

Rf: 0.70 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.25 – 7.07 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.73 (2 s, 3H), 3.53 (2 q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 1.5H), 2.87 (2d, *J* = 4.8 Hz, 0.5H), 2.64 (2d, *J* = 4.8 Hz, 0.5H), 2.47 (dd, *J* = 13.0, 8.5 Hz, 0.5H), 1.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.5H), 1.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.5H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 173.6 (2CO), 139.8 ($2C_{aro}$), 134.7 ($2C_{aro}$), 127.9 (CH_{aro}), 127.7 (CH_{aro}), 126.5 ($2CH_{aro}$), 126.4 ($2CH_{aro}$), 125.7 ($2CH_{aro}$), 62.3 (CH), 61.9 (CH), 54.7 (CH_2), 54.0 (CH_2), 53.0 ($2CH_2$), 51.4 (2OMe), 33.5 (2CH), 20.8 (CH_3), 20.4 (CH_3), 15.1 (CH_3), 14.8 (CH_3).

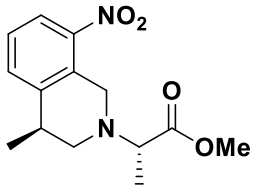
HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 232.1334, calc'd $C_{14}H_{20}NO_2$ requires 234.1332.

$[\alpha]_D^{20}$ -45.6 (c = 0.13, $CHCl_3$).

Compound **(*R*)-1.11a** was prepared following general procedure starting from **(*R*)-1.10a** (0.42 mmol, 79 mg). Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1, 1/9) provided the diastereoisomeric mixture (3:2) of compound **(*R*)-1.11a** (0.29 mmol, 60 mg, 68%) as a colorless oil. The spectroscopic data correspond to those previously described for the enantiomer **(*S*)-1.11a**.

HPLC analysis: (Chiralpak AS-H, Hexane/isopropanol 98/2, 1 mL/min, 20 °C, 210 nm) indicated >98% e.e., t_r (major) = 5.50 min, t_r (minor) = 6.50 min.

Compound (*S*)-1.11b: *methyl (S)-2-((S)-4-methyl-8-nitro-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)propanoate*



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 22 mol% SbF_5) at -20 °C was added **(*S*)-1.10b** (0.40 mmol, 110 mg). The mixture was magnetically stirred at 0 °C for 30 minutes, then neutralized with water/ice/Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel (EtOAc/PE 0/1 to 1/9) to obtain the product **(*S*)-1.11b** (0.31 mmol, 86 mg, 78%) as a brown oil with a 3:2 diastereoisomeric mixture.

Rf: 0.65 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.83 (dd, *J* = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (2 q, *J* = 7.1 Hz 1H), 3.13 – 2.99 (m, 1.4H), 2.89 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 0.6H), 2.71 (dd, *J* = 11.7, 5.0 Hz, 0.6H), 2.55 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 0.4H), 1.39 (2 d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 173.5 (2 CO), 147.6 ($2C_{aro}$), 143.40 ($2C_{aro}$), 133.9 (CH_{aro}), 133.61 (CH_{aro}), 131.0 (2 C_{aro}), 126.7 (CH_{aro}), 122.5 (CH_{aro}), 62.0 (CH), 61.5 (CH), 52.9 (CH_2), 51.7 (2 CH_2), 51.5 (2 OMe), 51.1 (CH_2), 34.1 (2 CH), 21.6 (CH_3), 21.1 (CH_3), 15.0 (CH_3), 14.4 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 279.1352, calc'd $C_{14}H_{19}N_2O_4$ requires 279.1339.

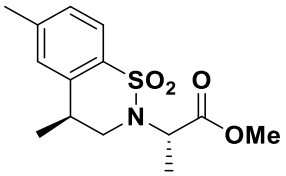
$[\alpha]_D^{20}$ -14.7 (c = 0.10, $CHCl_3$).

Compound **(*R*)-1.11b** was prepared following general procedure starting from **(*R*)-1.10b** (0.42 mmol, 79 mg). Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1, 1/9) provided the diastereoisomeric

mixture (3:2) of compound **(*R*)-1.11b** (0.29 mmol, 60 mg, 68%) as a colorless oil. The spectroscopic data correspond to those previously described for the enantiomer **(*S*)-1.11b**.

HPLC analysis: (Chiralpak AS-H, Hexane/isopropanol 97/3, 1 mL/min, 20 °C, 210 nm) indicated >98% e.e., t_r (major) = 7.45 min, t_r (minor) = 8.49 min.

Compound (*S*)-1.11c: *methyl (S)-2-((S)-4,6-dimethyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)propanoate*



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 22 mol% SbF_5) at -20 °C was added **(*S*)-1.10c** (0.23 mmol, 80 mg). The mixture was magnetically stirred at 0 °C for 2 hours, then hydrolysed on ice and neutralized up with Na_2CO_3 to pH 9-10. The basified layer was extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel (EtOAc/PE 0/1 to 2/8) to obtain the product **(*S*)-1.11c** (0.21 mmol, 63 mg, 78%) as a colorless oil with a 3:2 diastereoisomeric mixture. The product was found contaminated by around 5% of regioisomers (aromatic methyl-shift).

Rf: 0.50 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.68 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.90 – 4.78 (m, 1H), 3.82 (dd, *J* = 13.7, 5.5 Hz, 0.6H), 3.78 – 3.71 (m, 0.4H), 3.64 (s, 1.9H), 3.58 (s, 1.1H), 3.48 – 3.22 (m, 2H), 2.38 (2s, 3H), 1.45 (2 d, 3H), 1.36 (2 d, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172.1 (CO), 171.7 (CO), 142.7 (C_{aro}), 140.0 (C_{aro}), 139.8 (C_{aro}), 135.1 (C_{aro}), 128.4 (CH_{aro}), 128.0 (CH_{aro}), 127.80 (CH_{aro}), 127.75 (CH_{aro}), 123.3 (CH_{aro}), 123.2 (CH_{aro}), 53.3 (CH), 52.4 (OMe), 52.3 (CH), 52.2 (OMe), 49.2 (CH_2), 48.6 (CH_2), 31.6 (CH), 31.5 (CH), 21.8 ($2CH_3$), 19.1 (CH_3), 18.5 (CH_3), 15.9 (2 CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 320.0941 calc'd $C_{14}H_{19}NNaO_4S$ requires 320.0927.

$[\alpha]_D^{20}$ -50.6 (c = 0.11, $CHCl_3$).

Compound **(*R*)-1.11c** was prepared following general procedure starting from **(*R*)-1.10c** (0.42 mmol, 79 mg). Flash column chromatography eluting with EtOAc/PE (0/1 to 1/9) provided the diastereoisomeric mixture (3:2) of compound **(*R*)-1.11c** (0.29 mmol, 60 mg, 68%) as a colorless oil. The spectroscopic data correspond to those previously described for the enantiomer **(*S*)-1.11c**.

HPLC analysis: (Chiralpak AS-H, Hexane/isopropanol 80/20, 1 mL/min, 20 °C, 240 nm) indicated >99% e.e., t_r (major) = 12.58 min, t_r (minor) = 16.23 min.

2.2. Mechanistic studies

2.2.1. Cristallisation and X-ray analysis

2.2.1.1. Apparatus and Materials

Synthesis were performed by standard Schlenk technique using a stainless-steel vacuum line. The used reaction vessels (FEP/PFA) were closed with stainless-steel valve. All reaction vessels were dried with fluorine in advance of usage. For IR measurements, a cooled cell with single-crystal CsBr plate was used. The IR spectra were recorded at a temperature of -196 °C with a Bruker Vertex 70 V FTIR spectrometer. Raman spectra were recorded at a Bruker MultiRAM FT-Raman spectrometer with ND:YAG laser excitation (λ = 1064 nm). The measurements were carried out in a cooled glass cell in vacuo at -196 °C. The low-temperature X-Ray diffraction was performed (at a temperature of 123(2) K) with an Oxford XCalibur3 diffractometer equipped with a Spellman generator (voltage 50 kV, current 40 mA) and a KappaCCD detector, operating with Mo-K_α radiation (λ = 0,7107 Å). For the data collection the CrysAlis CCD softwareand for its reduction the CrysAlis RED software was employed.[298] The solution as well as the refinement were carried out with the programs SHELXS-97[299] and SHELXL-97[300] implemented in the WinGX software package[301] and subsequently validated with PLATON software.[302] The absorption correction was performed with the SCALE3 ABSPACK multi-scan method.[303]

2.2.1.2. Preparation of crystals

SbF_5 (505 mg, 2.30 mmol) and anhydrous hydrogen fluoride (equimolar) were condensed at -196 °C into a FEP reaction tube. The mixture was allowed to warm up to -25 °C to mix both compounds to form the superacidic system. The substrate (0.30 mmol) was added under inert nitrogen atmosphere at -196 °C. The mixture was allowed to warm up to 0 °C for 6.5 h. Afterwards the reaction vessel was cooled down to -40°C for sulfuring. After crystallization residual HF was removed.

2.2.1.3. Crystal of dication $C_2[C_7H_{15}NO_2][Sb_2F_{11}]_2$

$[C_7H_{15}NO_2][Sb_2F_{11}]_2$ crystallizes in the monoclinic space group *C2/c* with eight formula units per unit cell. A view of the asymmetric unit is illustrated in Figure 66. Table 30 contains selected geometric parameters.

[298] *CrysAlisRED,* Version 1.171.35.11 (release 16–05–2011 CrysAlis 171.NET); Oxford Diffraction Ltd, **2011**.
[299] Sheldrick, G. *SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution*; University of Göttingen, Germany, **1997**.
[300] Sheldrick, G. *SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structures*; University of Göttingen, Germany, **1997**.
[301] Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32* (4), 837–838.
[302] Spek, A.; PLATON. *A Multipurpose Crystallographic Tool*; Utrecht University, Netherlands, **1999**.
[303] *SCALE3 ABSPACK – An Oxford Diffraction program*; Oxford Diffraction Ltd, **2005**.

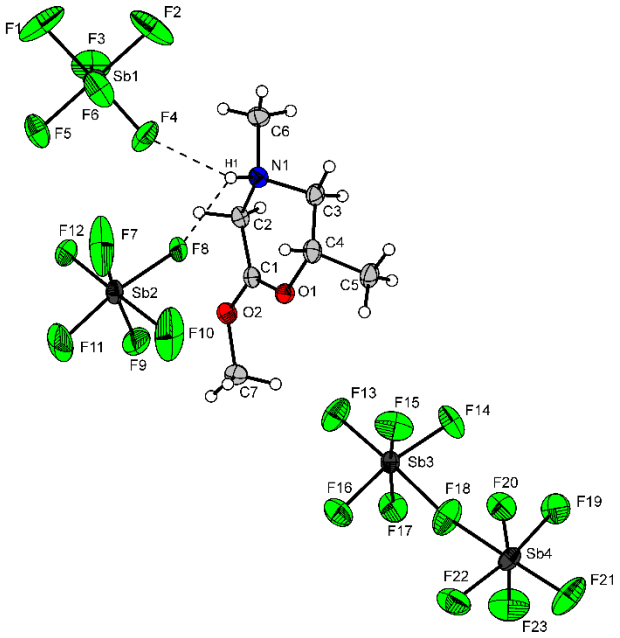


Figure 66 : Asymmetric unit of ***[C$_7$H$_{15}$NO$_2$][Sb$_2$F$_{11}$]$_2$*** *(50% probability displacement ellipsoids*

The protons were found in the difference Fourier synthesis and were refined isotropically. The dication forms a non-planar ring. The CN bond lengths and the CC bond lengths in the dication are in the normal range of a formal single CN bond or CC bond, respectively.[304,305] The C4-O1 bond distance with 1.514(6) Å in the cyclic system happens to be longer than a normal CO single bond (1.43 Å). The CO bond distances C1-O1 (d = 1.275(6) Å) and C1-O2 (d = 1.262(6) Å) do not differ significantly which indicate the electron distribution over both CO bonds. The bond length of O2-C7 is 1.474(6) Å and therefore comparable to the CO bond length of the methoxy group in glycine methylester hydrochloride (d(CO) = 1.461(5) Å).[306]

[304] Wiberg, N.; Holleman, A. F. *Grundlagen Und Hauptgruppenelemente: Band 1: Grundlagen Und Hauptgruppenelemente*, 103rd ed.; de Gruyter: Berlin ; Boston, **2016**; Vol. 1.
[305] Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, No. 12, S1–S19.
[306] Vilela, S. M. F.; Almeida Paz, F. A.; Tomé, J. P. C.; Zea Bermudez, V. de; Cavaleiro, J. a. S.; Rocha, J. *Acta Cryst E* **2009**, *65* (8), o1970.

Table 30 : Selected experimental bond lengths (in Å) and angles (in deg) of ***$[C_7H_{15}NO_2][Sb_2F_{11}]_2$*** *and selected experimental interatomic distances with estimated standard deviations in parantheses; Symmetry codes: i = −x, 1−y, −z.*

Bond length (Å)			
N1-C6	1.499(6)	O1-C4	1.514(6)
N1-C2	1.490(7)	O1-C1	1.275(6)
N1-C3	1.504(5)	C1-O2	1.262(6)
C3-C4	1.481(7)	O2-C7	1.474(6)
C4-C5	1.508(6)	C2-C1	1.486(6)
Bond angles (deg)			
C1-O1-C4	121.1(3)	C3-C4-O1	110.1(4)
C1-O2-C7	120.5(4)	C5-C4-O1	106.6(4)
C2-N1-C6	111.9(3)	O2-C1-O1	119.9(4)
C2-N1-C3	109.2(4)	O2-C1-C2	114.7(4)
C6-N1-C3	111.3(4)	O1-C1-C2	125.4(4)
C1-C2-N1	112.0(3)	C4-C3-N1	110.5(4)
C3-C4-C5	113.5(4)		
Interatomic distances (Å)			
N1-(H1)···F8	2.899(5)	N1-(H1)···F6*i*	2.953(5)
N1-(H1)···F4	2.997(6)		

The structure includes three symmetrical independent $[Sb_2F_{11}]^-$ anions, one of it lies on a mirror plane, and one of it lies on an inversion center. As expected, the bridging Sb-F distances are significantly longer, with distances between 2.001(1) and 2.014(3) Å, as the non bridging which range between 1.811(4) to 1.866(3) Å. The values are typical for a $[Sb_2F_{11}]^-$ anion.[307,308,309] Cations and anions are connected *via* moderate N-(H)···F hydrogen bonds.[310,311] As illustrated in Figure 67 the cations and anions are connected *via* the hydrogen bonds N1-(H1)···F4, F6i···(H1i)-N1i, N1-(H1)···F8, and F8ii···(H1ii)-N1ii along the b axis. Along the c axis, cations and anions are connected *via* the hydrogen bonds N1-(H1)···F4, F4iii···(H1iii)-N1iii, N1-(H1)···F6i, and F6iv···(H1v)-N1v.

[307] Lehmann, J. F.; Schrobilgen, G. J.; Christe, K. O.; Kornath, A.; Suontamo, R. J. *Inorg. Chem.* **2004**, *43* (22), 6905–6921.
[308] McKee, D. E.; Zalkin, A.; Bartlett, N. *Inorg. Chem.* **1973**, *12* (8), 1713–1717.
[309] Elliott, H. St. A.; Lehmann, J. F.; Mercier, H. P. A.; Jenkins, H. D. B.; Schrobilgen, G. J. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (18), 8504–8523.
[310] Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68* (3), 441–451.
[311] Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (1), 48–76.

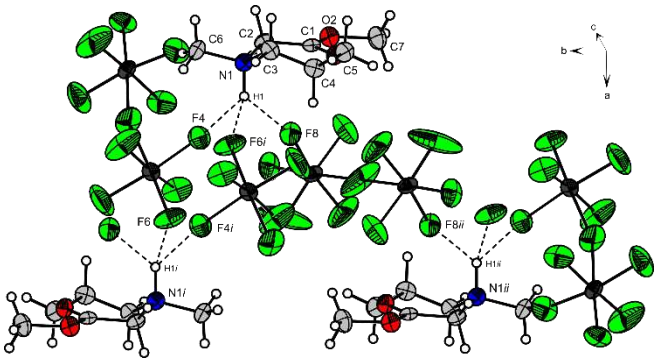


Figure 67 : Projection of the interionic contacts along the b axis in the [C7H15NO2][Sb2F11]2 crystal (50% probability displacement ellipsoids). Symmetry codes: i = −x, 1−y, −z; ii = −x, −y, −z.

Tableau 31 : X-ray data and parameters of ***$[C_7H_{15}NO_2][Sb_2F_{11}]_2$***

formula	$C_7H_{15}F_{22}NO_2Sb_4$	F(000)	3856
M_r [g.mol^{-1}]	1050.20	T [K]	143(2)
crystal size [mm^3]	0.35 x 0.27 x 0.09	hkl range	-40:41;-12:12;-14:20
crystal system	monoclinic	refl. measured	5016
space group	*C 2/c*	refl. unique	4305
a [Å]	33.0837(11)	R_{int}	0.0220
b [Å]	10.3355(3)	parameters	338
c [Å]	16.2733(4)	R(F)/wR(F^2)[a] (all reflexions)	0.0397 / 0.0680
α [deg]	90.0	weighting scheme[b]	0.0276 / 19.5409
β [deg]	117.862(2)	*S* (GoF)[c]	1.032
γ [deg]	90.0	Residual density [e.Å^{-3}]	1.026 / −0.928
V [Å^3]	4919.4(2)	device type	Oxford XCalibur
Z	8	solution	SHELXS-97 [1]
ρ_{calcd} [g.cm^{-3}]	2.836	refinement	SHELXL-97 [2]
μ(MoK$_\alpha$) [cm^{-1}]	0.71073	CCDC	1922884
μ [mm^{-1}]	4.519		

[a] $R_1 = \Sigma||F_0|-|F_c||/\Sigma|F_0|$; [b] $wR_2 = [\Sigma[w(F_0^2-F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_0)^2]]^{1/2}$; $w = [\sigma_c^2(F_0^2)+(xP)^2+yP]^{-1}$; $P = (F_0^2+2F_c^2)/3$; [c] GoF = $\{\Sigma[w(F_o^2-F_c^2)^2]/(n-p)\}^{1/2}$ (n = number of reflections; p = total number of parameters).

2.2.1.4. Crystal of dication C_4 $[C_9H_{17}NO_2][Sb_2F_{11}]_2$

The $[Sb_2F_{11}]^-$ salt of the chiral dication **C_4** crystallizes in the monoclinic space group $P2_1$ with two formula units per unit cell. The formula unit of $[C_9H_{17}NO_2]^{2+}2[Sb_2F_{11}]^-$ is illustrated in Figure 68 and selected bond lengths, bond angles and interatomic distances are summarized in Table 32.

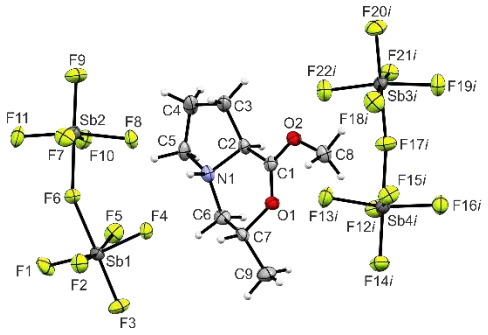


Figure 68 : Formula unit of $[C_9H_{17}NO_2][Sb_2F_{11}]_2$ *(50% probability displacement ellipsoids). Symmetry code: i = 1+x, y, z.*

Due to the ring closure a cationic lactone structure motive is formed. The C7–O1 bond length of 1.509(9) Å is determined to be longer than a CO single bond in a neutral lactone compound.[312] The other two CO bond lengths of the lactone fragment C1–O1 [1.287(9) Å] and C1–O2 [1.251(9) Å] are in a range between a formal single and double bond. These values are in good agreement with cationic lactone species.[313] The similarity of these bond lengths can be explained by resonance effects. The C5–N1 bond [1.520(1) Å] is significantly longer than the other two CN bonds [1.490(1) Å], but accordant values are reported for protonated tertiary amines in literature.[314]

The bond lengths of the two Sb_2F_{11} anions are all in a range between 1.832(5) Å and 1.874(5) Å, except the bridging Sb–F bonds. These distances are significantly longer [2.016(5) to 2.043(5) Å]. Both of the Sb_2F_{11} anions possesses an angulated conformation with values of 153.3(3)° (Sb2–F6–Sb1) and 154.7(3)° (Sb4–F17–Sb3). All these bond lengths and angles are in accordance with reported literature.[315,316]

[312] Peed, J.; Periñán Domínguez, I.; Davies, I. R.; Cheeseman, M.; Taylor, J. E.; Kociok-Köhn, G.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2011**, *13* (14), 3592–3595.
[313] Childs, R. F.; Kostyk, M. D.; Lock, C. J. L.; Mahendran, M. *Can. J. Chem.* **1991**, *69* (12), 2024–2032.
[314] Song, J.-L.; Chen, W.-J.; Chu, K.-B.; Zhou, Y.-H. *Dalton Trans.* **2018**, *47* (41), 14497–14502.
[315] Leitz, D.; Hopfinger, M.; Stierstorfer, K.; Morgenstern, Y.; Axhausen, J.; Kornath, A. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2017**, *643* (19), 1202–1207.
[316] Mazej, Z.; Goreshnik, E. A. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2015**, *641* (7), 1216–1219.

Table 32 : Selected bond lengths [Å], angles [°] and interatomic distances [Å] of ***$[C_9H_{17}NO_2][Sb_2F_{11}]_2$***.

Bond lengths [Å]		*Bond angles [°]*	
O2–C8	1.491(9)	C1–O2–C8	119.6(6)
C1–O2	1.251(9)	C1–O1–C7	122.8(6)
C1–O1	1.287(9)	C5–N1–O6	118.6(6)
C7–O1	1.509(9)	C5-N1–C2	103.0(6)
N1–C6	1.490(1)	C6–N1–C2	109.4(6)
C5–N1	1.520(1)	N1–C5–C4	103.5(6)
C2–N1	1.490(1)	O2–C1–O1	121.1(7)
		O2–C1–C2	116.2(7)
		O1–C7–C9	106.3(6)
		O1–C7–C6	111.2(6)
		O1–C1–C2	122.6(7)
Interatomic distances [Å]			
N1–(H1)···F8	3.067(8)	C1···F21	2.767(9)
N1–(H1)···F21	3.024(8)		

The dication is linked to both Sb_2F_{11} anions *via* moderate N–(H)···F donor–acceptor interactions. Moreover, a C···F contact with a donor–acceptor distance of 2.767(9) Å, which is below the sum of the van der Waals radii [3.17 Å],[310] is observed. Figure 69 shows the interatomic distances between cation and anion. The crystal packing is illustrated in Figure 70.

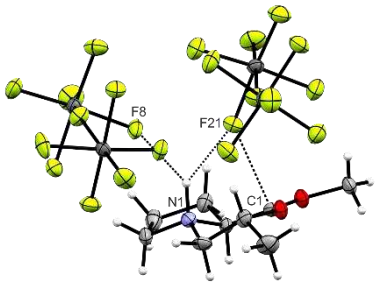


Figure 69 : Projection of the interionic contacts (represented as dashed lines) between cation and anion (50% probability displacement ellipsoids).

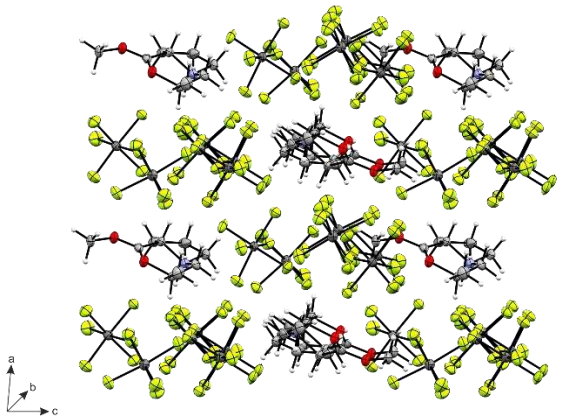


Figure 70 : Crystal packing with view along the b-axis (50% probability displacement ellipsoids)

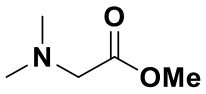
Table 33 : Crystal data and structure refinement for ***$[C_9H_{17}NO_2][Sb_2F_{11}]_2$***

M_r	1076.23	Reflections measured	13993
Crystal system	monoclinic	Reflections unique	7964
Space group	$P2_1$	R_{int}	0.0302
a [Å]	8.7396(2)	Parameters	350
b [Å]	11.3873(3)	$R(F)/wR(F^2)$ [a]	0.0434/0.0714
c [Å]	13.1981(3)	(all reflexions)	
Z	2	Weighting scheme [b]	0.0287
ρ_{calcd} [g.cm^{-3}]	2.724	x (Flack)	-0.03(2)/0.0714
μ [mm^{-1}]	4.239	S (GoF)	1.006
λ(Mo-K_α) [Å]	0.71073	Residual density	1.202/ -1.034
F(000)	992	[e·Å^{-3}]	
T [K]	130(2)	Device type	Oxford XCalibur
hkl range	-12,12; -16, 16; -18,10	Solution / refinement	SHELXL-97

[a] $R_1 = \Sigma||F_o| - |F_c||/\Sigma|F_o|$; [b] $wR_2 = [\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_0)^2]]^{1/2}$; $w = [\delta_c^2(F_o^2)+(xP)^2+yP]^{-1}$; $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$; [c] GoF = $\{\Sigma[w(F_0^2 - F_c^2)^2]/(n - p)\}^{1/2}$ (n = number of reflexions; p = total number of parameters).

2.2.2. *In situ* NMR analysis

Compound 1.1 : *Methyl dimethylglycinate*

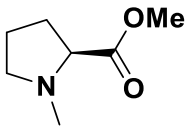


This compound is commercially available (CAS number: 33229-89-9).

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 3.63 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.28 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 171.5 (CO), 60.2 (CH_2), 51.3 (OMe), 45.0 (NMe_2).

Compound 1.9: *methyl N-methyl-L-prolinate*



The compound **1.9** (0.33 g, 64%, colorless oil) was synthesized by a reductive amination reaction like the procedure **1.B**.

Rf: 0.45 (Eluent: EtOAc/PE 3/7)

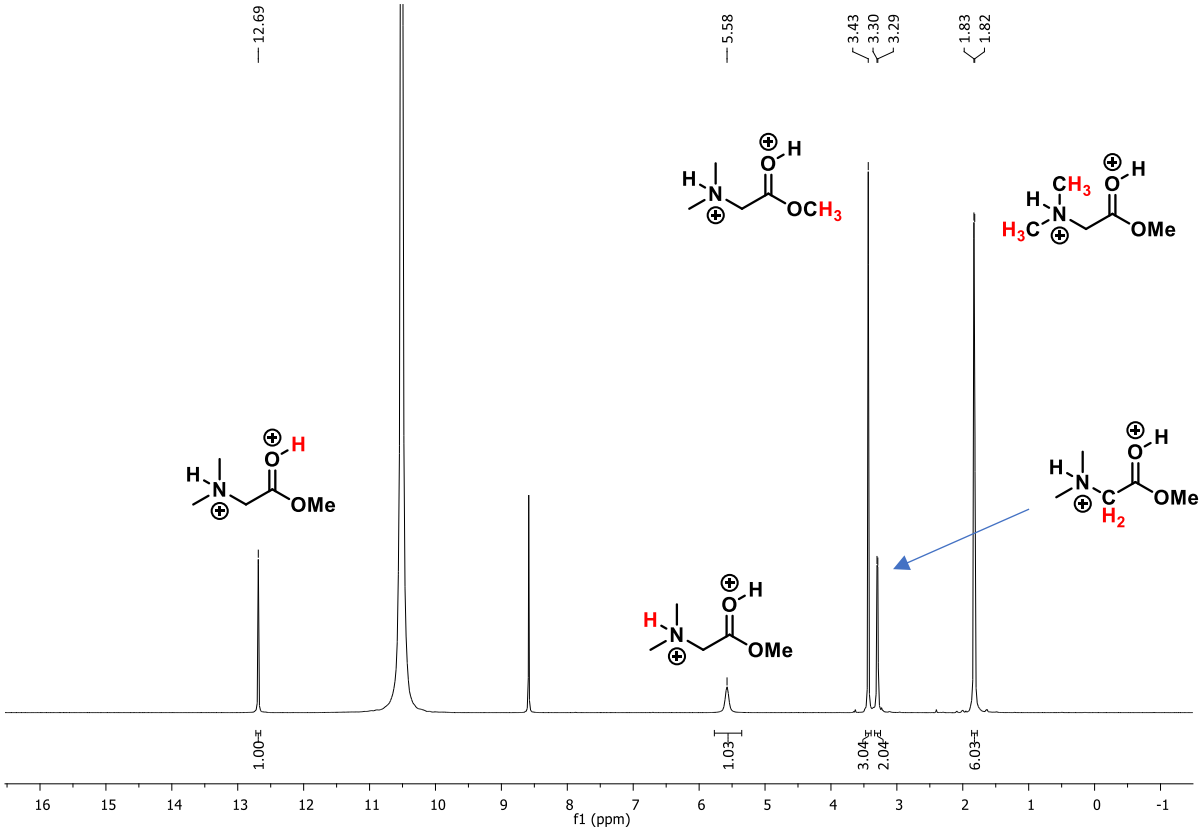
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone) δ (ppm) 3.66 (s, 3H), 3.02 – 2.91 (m, 2H), 2.33 (s, *J* = 6.3 Hz, 3H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.70 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone) δ (ppm) 174.4 (CO), 67.8 (CH), 56.8 (CH_2), 51.7 (OMe), 41.0 (CH_3), 30.0 (CH_2), 24.1 (CH_2).

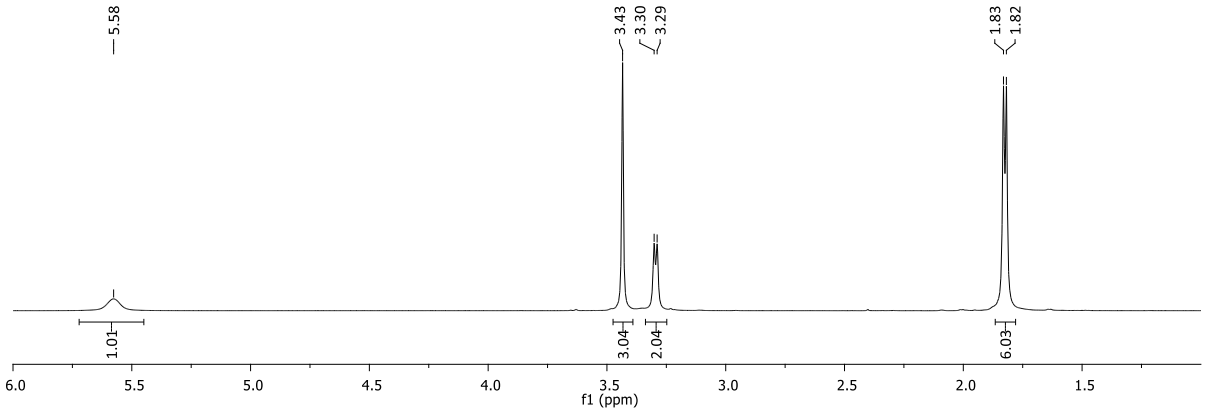
HRMS-ESI^{+} (m/z): found $[M+H]^{+}$ 144.0999 calc'd $C_7H_{14}NO_2$ requires 144.1019.

** Spectra of a solution of methyl N-methylglycinate **1.1** (60 mg, 0.5 mmol) in HF/SbF_5 (1 mL, 22 mol%) at -20 °C with acetone-d6 as external reference*

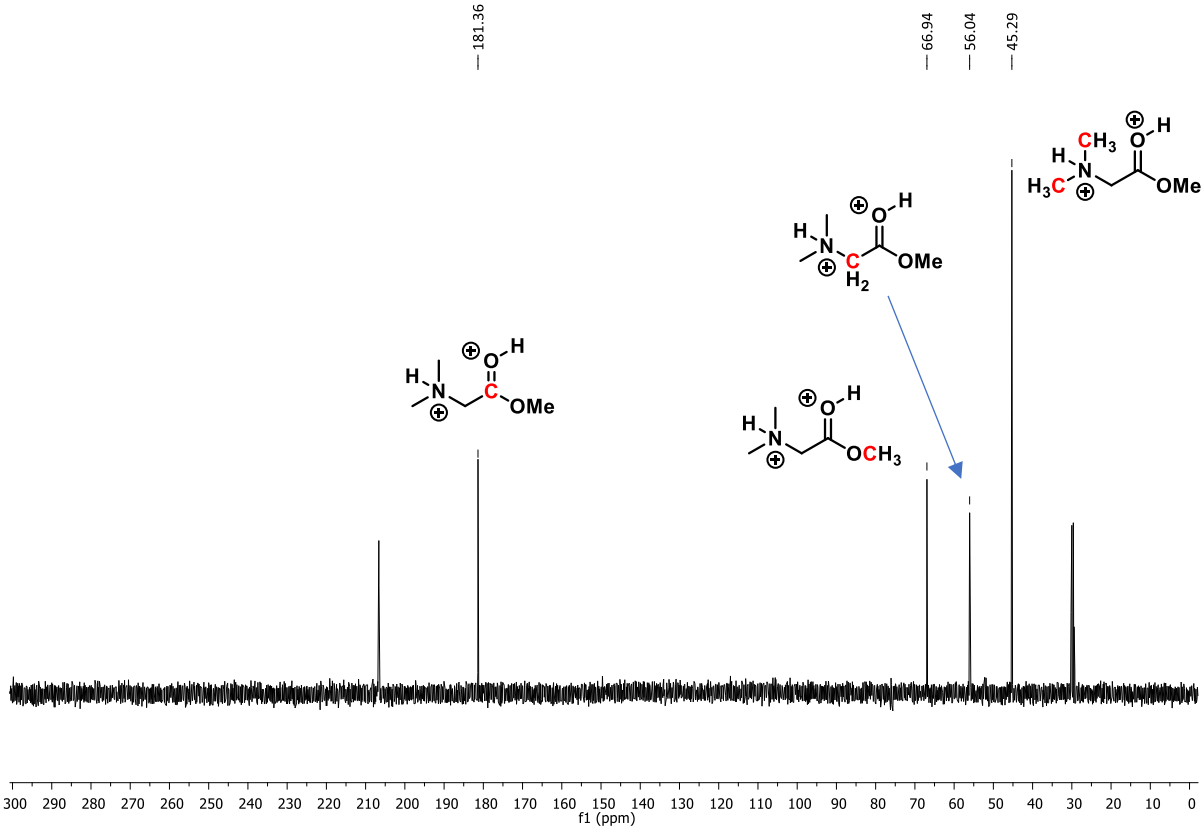
^{1}H NMR (400 MHz)



Zoom between 6 to 1 ppm:

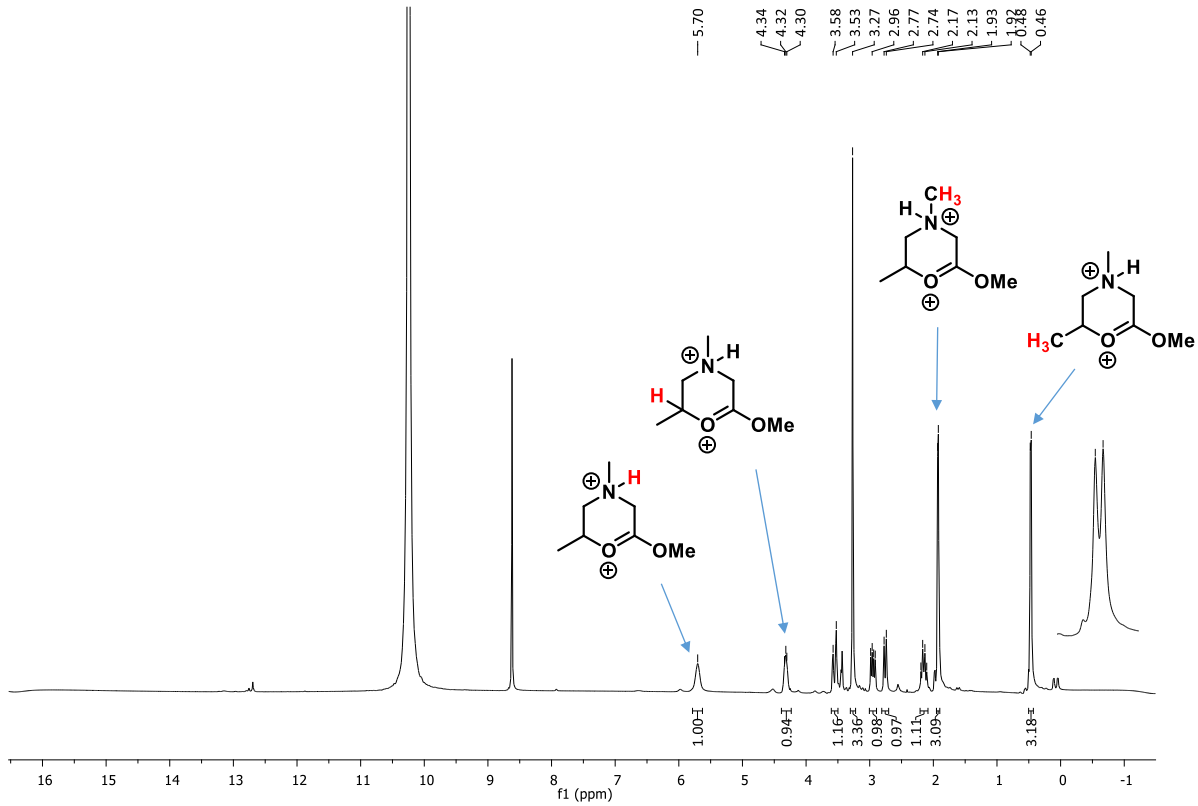


^{13}C NMR (400 MHz)

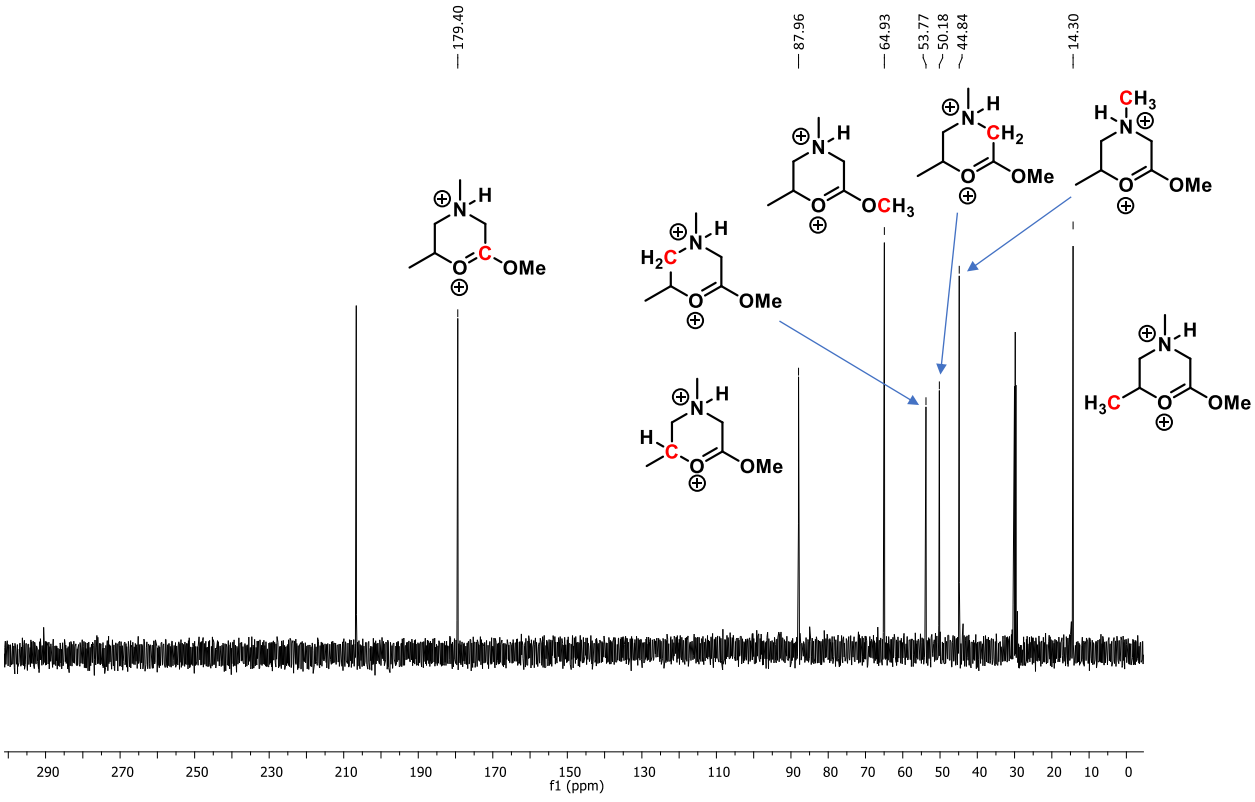


** Spectra of a solution of methyl N-allyl-N-methylglycinate **1.2a** (59 mg, 0.41 mmol) in HF/SbF_5 (1 mL, 22 mol%) at -20 °C with acetone-d6 as external reference after 3 h at 0 °C*

^{1}H NMR (400 MHz)

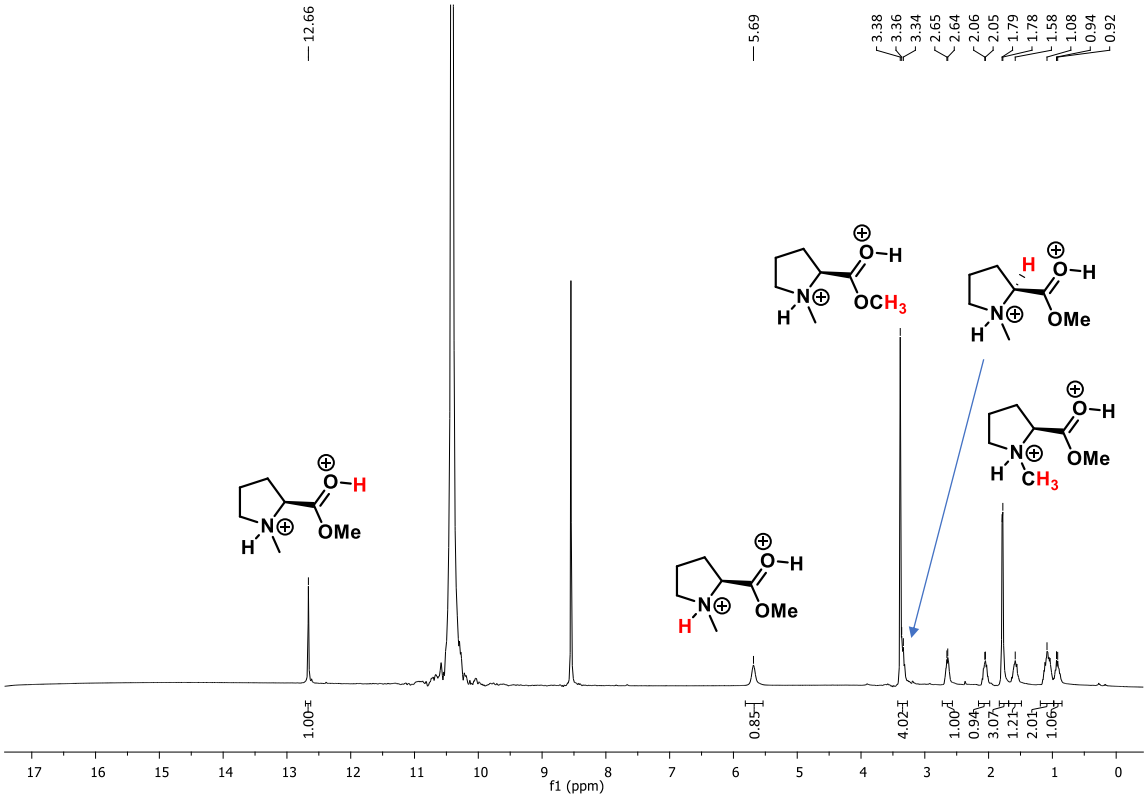


^{13}C NMR (400 MHz)

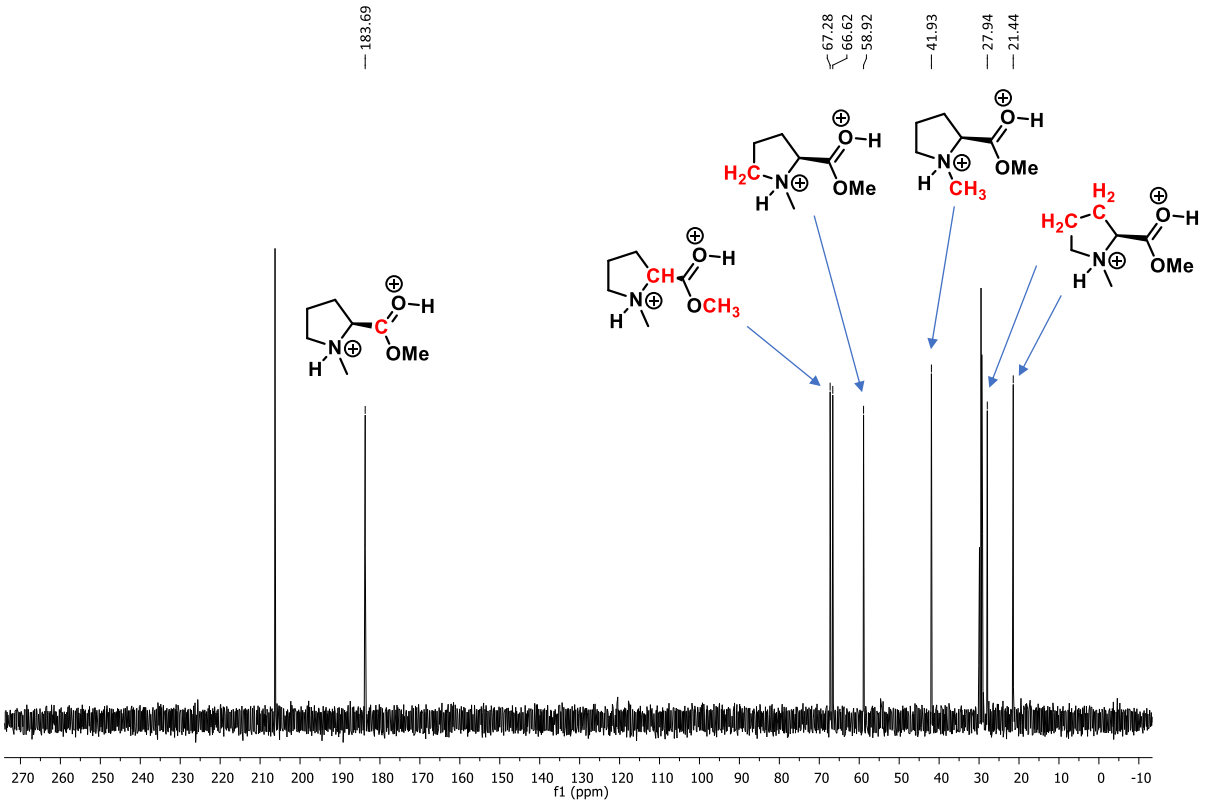


** Spectra of a solution of N-methyl-L-proline methyl ester **1.9** (65 mg, 0.45 mmol) in HF/SbF_5 (1 mL, 22 mol%) at -20 °C with acetone-d6 as external reference*

^{1}H NMR (400 MHz)

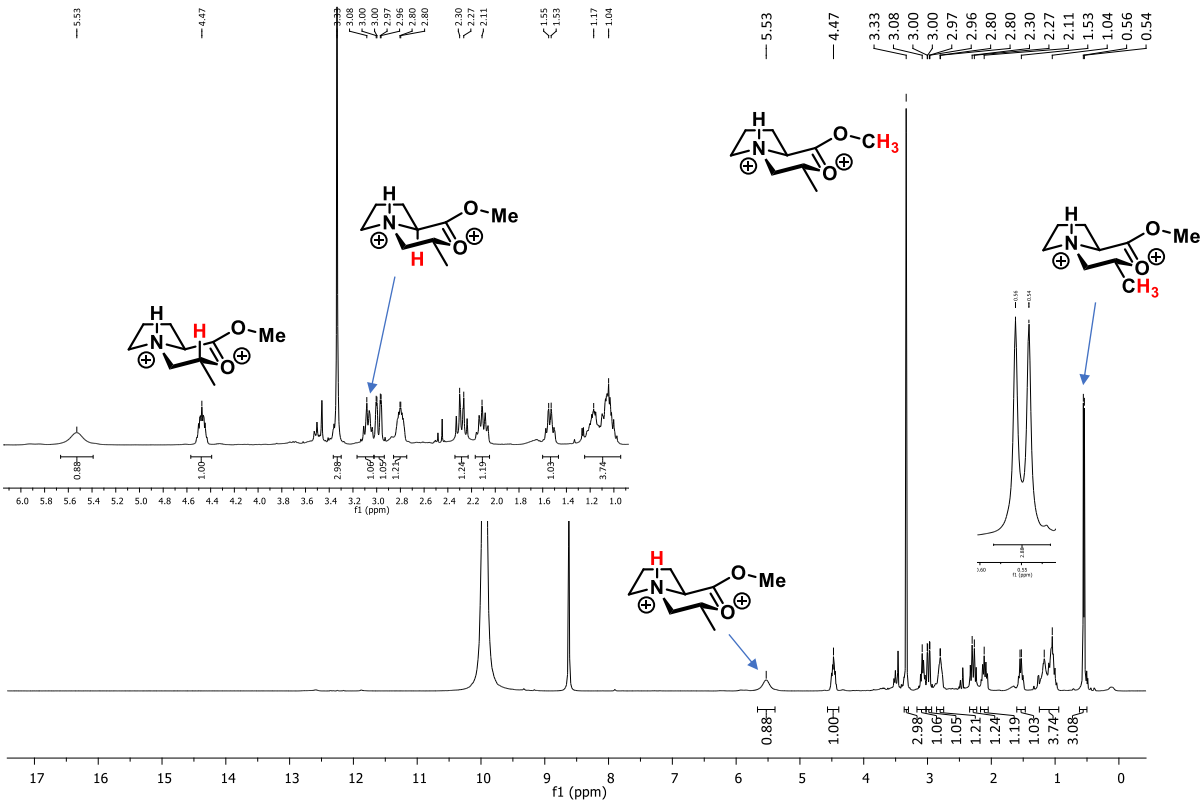


^{13}C NMR (400 MHz)

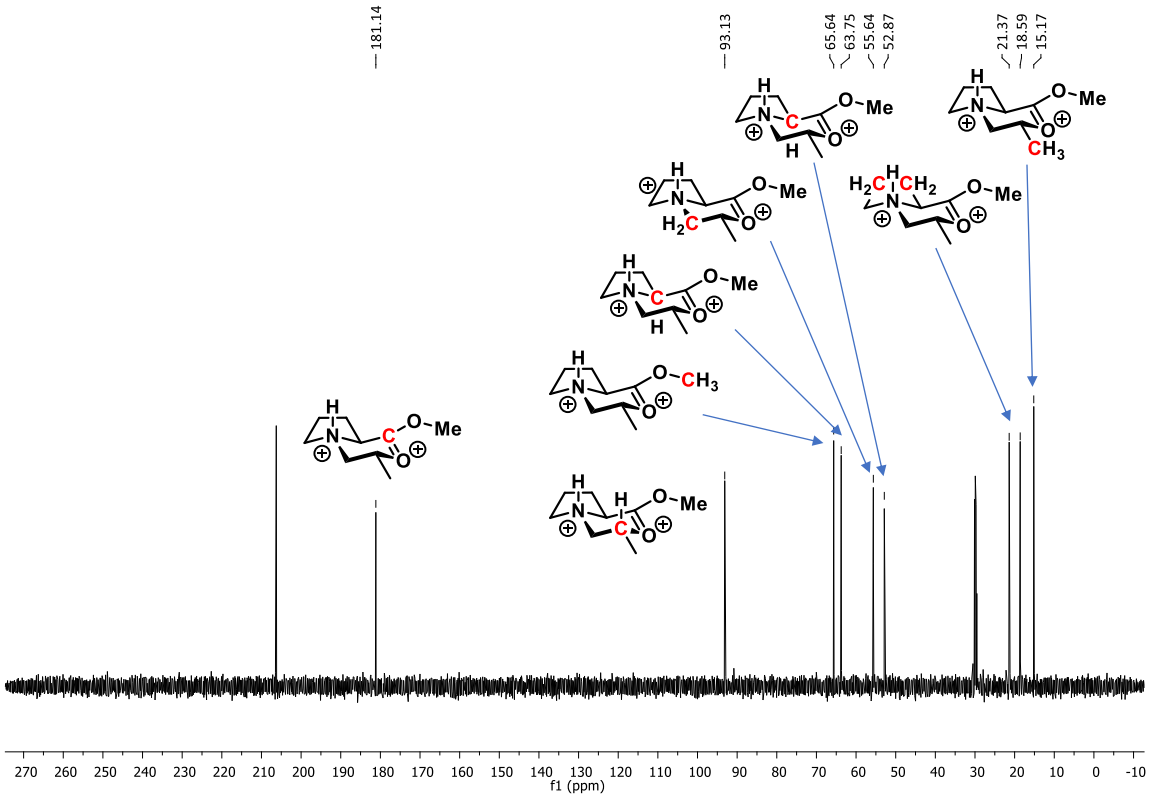


** Spectra of a solution of N-allyl-L-proline methyl ester* ***(S)-1.7a*** *(57 mg, 0.34 mmol) in HF/SbF_5 (1 mL, 22 mol%) at 20 °C with acetone-d6 as external reference after 4 h at 20 °C*

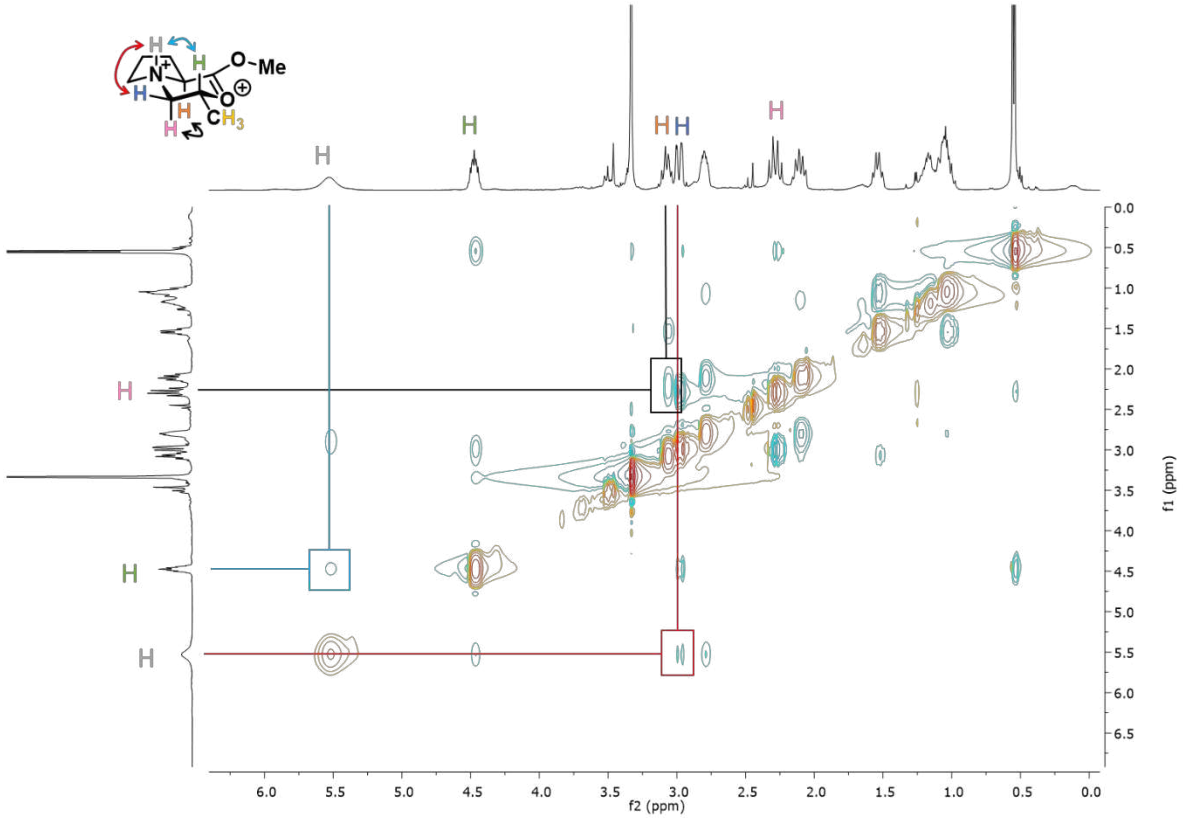
^{1}H NMR (400 MHz)



^{13}C NMR (400 MHz)



NOESY (400 MHz)



2.2.3. Theoretical calculations of dications

2.2.3.1. Theoretical details

All calculations were performed using Gaussian 09 rev A,[317] at the B3LYP/cc-PVDZ level of theory. This level of theory already showed its efficiency in the modelling of organic compounds reactivity in HF/SbF_5 superacidic conditions.[318,319]

All geometries were fully optimized, and frequency calculations performed on top of optimizations to validate stationary points nature. IRC calculations were systematically conducted after TS optimization to ensure they indeed connect the desired reagents and products. All calculations used an implicit solvation model (PCM). [320] Experimentally, the dielectric constant of HF greatly varies with temperature: ε (273 K) = 83.6, ε (263 K) = 134, ε (203 K) = 175.[321] To check the impact of the dielectric constant values on our results, we used both these three values in our models, the 273K value being used as a default.

First calculations were performed on an isolated dication. We then reconducted calculations by adding one explicit HF molecule at a time in the neighbourhood of the open dication form (reagent), in order to include in a controlled manner some local effects in our solvation model. To guide the initial location of the HF, we used molecular electrostatic potential maps, assuming the most positive area would more likely attract the dense fluorine atoms electron density.

In all cases, transition state structures were obtained after a relaxed scan on the C-H distance, starting from a reagent geometry exhibiting an H-bond between the carboxonium and the allyl moiety. IRC calculations were used to ensure TS structures connect reagents and products.

[317] Gaussian 09, Revision A.02: Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Caricato, M.; Hratchian, H. P.; Li, X.; Barone, V.; Bloino, J.; Zheng, G.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Petersson, G. A.; Scuseria, G. E.; Schlegel, H. B.; Nakatsuji, H.; Izmaylov, A. F.; Martin, R. L.; Sonnenberg, J. L.; Peralta, J. E.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Robb, M. A.; Mennucci, B.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Rendell, A.; Gomperts, R.; Zakrzewski, V. G.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Raghavachari, K.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian, Inc.*; Wallingford, CT, **2009**.

[318] Delatouche, R.; Mondon, M.; Gil, A.; Frapper, G.; Bachmann, C.; Bertrand, P. *Tetrahedron* **2011**, *67* (2), 401–407.

[319] Métayer, B.; Compain, G.; Jouvin, K.; Martin-Mingot, A.; Bachmann, C.; Marrot, J.; Evano, G.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (7), 3397–3410.

[320] Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (8), 2999–3094.

[321] Cole, R. H. *J. Chem. Phys.* **1973**, *59* (3), 1545–1546.

NMR calculations were performed using the GIAO model implemented in Gaussian, at the B3LYP/cc-PVTZ level (on B3LYP/cc-PVDZ optimized geometries). ^{13}C NMR chemical shifts were computed relative to TMS, and scaled according to:[322]

$$\delta_{scaled} = 0.9706(\sigma_{calc} - \sigma_{TMS}) - 0.89$$

with σ the isotropic absolute shieldings.

2.2.3.2. NMR calculations

As stated above, NMR calculations were performed at the B3LYP/cc-PVTZ level on B3LYP/cc-PVDZ optimized geometries of intermediate **C**. As two asymmetric centers are found in this dication, 2 pairs of enantiomers should be considered here: N(R)C(R)/N(S)C(S) and N(R)C(S)/N(S)C(R). We here only conducted calculations on diastereomers with a (R) configuration of the ammonium.

For both diastereomer, we also had to consider two different conformations, related to the axial or equatorial orientation of the exocyclic groups. Overall, four geometries were considered: N(R)C(R) ae, N(R)C(R) ea, N(R)C(S) aa and N(R)C(S) ee, as depicted on Figure 71.

We also provide on Figure 71 the labelling of the studied C atoms, and in Table 34 the calculated NMR chemical shifts and relative energies of these four structures.

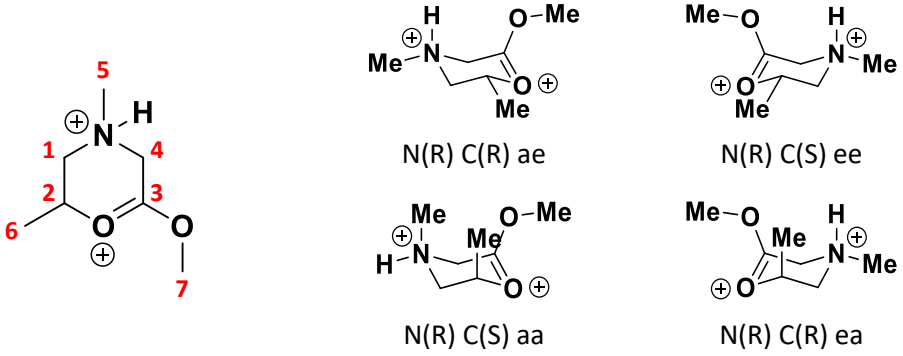


Figure 71 : Left: labelling of the carbone atoms in the cyclic dication model. Right: structure of the models considered in this study.

As one may note, all four dications provide a decent reproduction of the experimental chemical shifts, dication N(R)C(S) ee (C') being nonetheless significantly more stable than the others.

[322] Vrček, V.; Kronja, O.; Siehl, H.-U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, No. 7, 1317–1322.

Table 34 : Calculated ^{13}C NMR chemical shifts (in ppm) for the four considered geometries of dication C, and relative energies.

	Label	Experimental	N(R)C(R) ea	N(R)C(R) ae	N(R)C(S) ee	N(R)C(S) aa
$(E+ZPE)_{rel}$			1.3	2.1	0.0	5.9
Chemical shifts and [deviation] (ppm)	C4	49.8	52.9 *[3.1]*	52.1 *[2.3]*	52.5 *[2.7]*	51.9 *[2.1]*
	C3	179.0	177.0 *[-2.0]*	176.6 *[-2.4]*	176.9 *[-2.1]*	175.9 *[-3.1]*
	C2	87.6	93.4 *[5.8]*	92.6 *[5.0]*	96.9 *[9.3]*	94.3 *[6.7]*
	C1	53.4	56.4 *[3.0]*	56.3 *[2.9]*	57.9 *[4.5]*	53.6 *[0.2]*
	C5	44.5	48.3 *[3.8]*	46.1 *[1.6]*	48.8 *[4.3]*	49.0 *[4.5]*
	C6	13.9	18.2 *[4.3]*	17.1 *[3.2]*	17.1 *[3.2]*	21.6 *[7.7]*
	C7	64.6	74.5 *[9.9]*	74.3 *[9.7]*	74.4 *[9.8]*	74.3 *[9.7]*

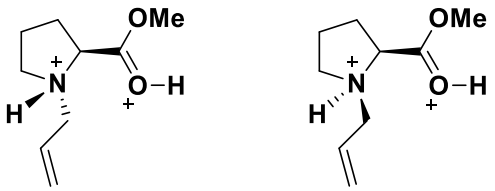
Including an implicit solvent model (PCM, ε = 83.6) at both the optimization and NMR computation steps affords the data presented in Table 35. As one may note, stabilization of N(R)C(S) ee with respect to N(R)C(R) ea is enhanced (1.9 kcal/mol), and better agreement with the experimental chemical shift is obtained.

Table 35 : Calculated ^{13}C NMR chemical shifts (in ppm) for the four considered geometries of dication C, and relative energies, with inclusion of an implicit solvent model.

	Label	Experimental	N(R)C(R) ea	N(R)C(R) ae	N(R)C(S) ee	N(R)C(S) aa
$(E+ZPE)_{rel}$			1.9	2.0	0.0	6.1
Chemical shifts and [deviation] (ppm)	C4	49.8	51.7 *[1.9]*	51.6 *[1.8]*	51.4 *[1.6]*	51.0 *[1.2]*
	C3	179.0	179.9 *[0.9]*	179.6 *[0.6]*	179.9 *[0.9]*	179.2 *[0.2]*
	C2	87.6	91.2 *[3.6]*	88.6 *[1.0]*	92.7 *[5.1]*	90.9 *[3.3]*
	C1	53.4	54.3 *[0.9]*	54.3 *[0.9]*	56.0 *[2.6]*	51.8 *[-1.6]*
	C5	44.5	46.3 *[1.8]*	44.1 *[-0.4]*	46.4 *[1.9]*	47.4 *[2.9]*
	C6	13.9	17.5 *[3.6]*	16.6 *[2.7]*	16.5 *[2.6]*	20.8 *[6.9]*
	C7	64.6	66.1 *[1.5]*	66.1 *[1.5]*	66.0 *[1.4]*	66.0 *[1.4]*

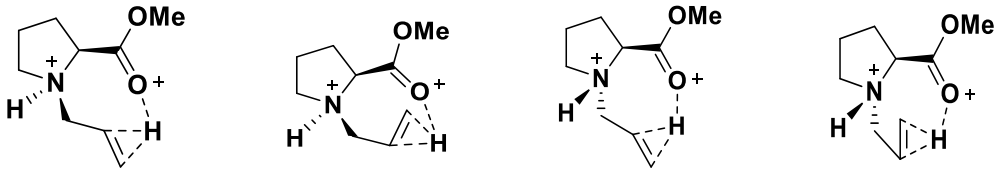
2.2.3.3. First reactivity model

As stated above, in the first series of calculations we considered a simple model consisting in the starting aminoester, which we assumed to be diprotonated on the N and C=O positions (most basic sites). Since protonation at the N atom leads to an asymmetric tetracoordinate N, we considered here both (S) and (R) absolute configurations for this atom, as depicted on Scheme 1. Note that the associated geometries are not enantiomers since the starting aminoester is enantiopure (asymmetric C atom bearing the ester group, with a (S) absolute configuration).



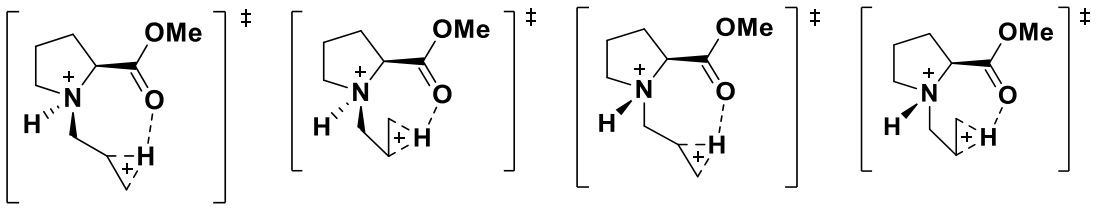
Scheme 1. Starting dication geometries.

In a second step, we distorted the optimized geometries in order to allow a H-bonding interaction between the carboxonium moiety and the allyl moiety. For both absolute configurations of the N atom, two H-bonded geometries could be drawn, depending on the "coordinating" face of the allyl (Scheme 2).

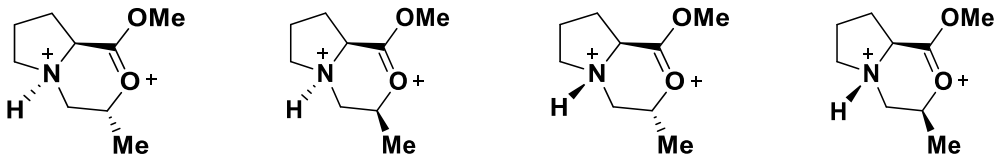


Scheme 2. Different H-bonded geometries considered here. From left to right: (R)(R), (S)(R), (R)(S), (S)(S).

These geometries were then used to approximate the TS structures (by a relaxed scan of the H-C distance), which were then fully optimized. Finally, the products were obtained from IRC calculations and fully optimized (Scheme 3 and 4).



Scheme 3. Transition State structures considered in this study. From left to right: (R)(R), (S)(R), (R)(S) and (S)(S).



Scheme 4. Product (bicyclic intermediate) geometries considered. From left to right: (R)(R), (S)(R), (R)(S) and (S)(S).

Table 36 gathers the relative energies (E+ZPE, in kcal/mol) for this first model. Since protonation face on the allyl ultimately determines the absolute configuration of the additional asymmetric carbon in the bicyclic intermediate, we chose to label the geometries (from reagent to products) by the absolute configurations of, respectively, the C and N atoms. With such a rule, the experimental major intermediate B'' is labelled as (R)(S).

Table 36 : Relative energies (E+ZPE, in kcal/mol) for the geometries within the first model.

	Open	H-bonded	TS	Product
(R)(R)	3.1	7.2	17.9 (+3.5)	-13.1
(S)(R)	3.1	5.0	16.5 (+2.2)	-14.9
(S)(S)	0.0	2.6	16.0 (+1,6)	-10.1
(R)(S)	0.0	1.1	14.4 (0.0)	-11.9

From Table 36, it appears that (S) configuration for the ammonium in the open form is favored over (R) by 3.1 kcal/mol. This may be linked to the fact that the (S) configuration leads the allyl and ester groups to be in antiperiplanar position (Figure 72), thus reducing the Pauli repulsion between both groups in the open form.

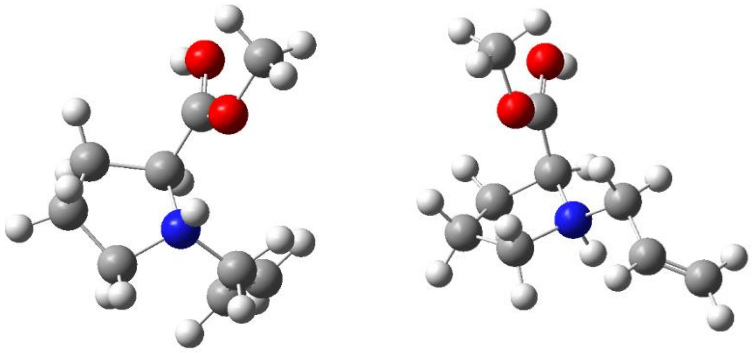


Figure 72 : Optimized geometries for the diprotonated aminoester, with (S) (left) and (R) (right) configurations for the ammonium.

The (S) over (R) stabilization for the ammonium is further retrieved in the H-bonded geometries: the (R)(S) and (S)(S) geometries are significantly stabilized compared to (R)(R) and (S)(R). Note that the obtained geometries indeed show non-negligible interaction between the proton and the π system, as the H-C distances range between 2.07 and 2.24 Å for the terminal C and 1.90 to 2.04 Å for the inner C. Nevertheless, H-bonded geometries are less stable than the corresponding open-form, thus suggesting these geometries are not genuine pre-reactive complexes (but a mere guide for the location of the TSs).

Interestingly, the energy splitting between the TSs is lower than the energy span in the H-bonded geometries (maximum splitting of 3.5 kcal/mol, compared to 7.2 kcal/mol). The lowest TS is associated to the (R)(S) (called B''$^{\neq}$ in the main text) geometry, which shows a significant stabilization compared to (S)(S): 1.6 kcal/mol. A non-negligible kinetic selectivity is thus expected, in line with the experimental results. Using Maxwell-Boltzmann approximation, we expect from the relative TS energies the following proportions:

- (R)(S): 89.0%
- (S)(S): 8.8%
- (S)(R): 2.0%
- (R)(R): 0.2%.

Noteworthy, the reaction coordinate around the TS structures is in all cases associated to the proton transfer only. Cyclisation, which ensures stereoselectivity of the reaction, occurs after the TS, as shown by a shoulder on the IRC curves (see Figure 73 for a typical example).

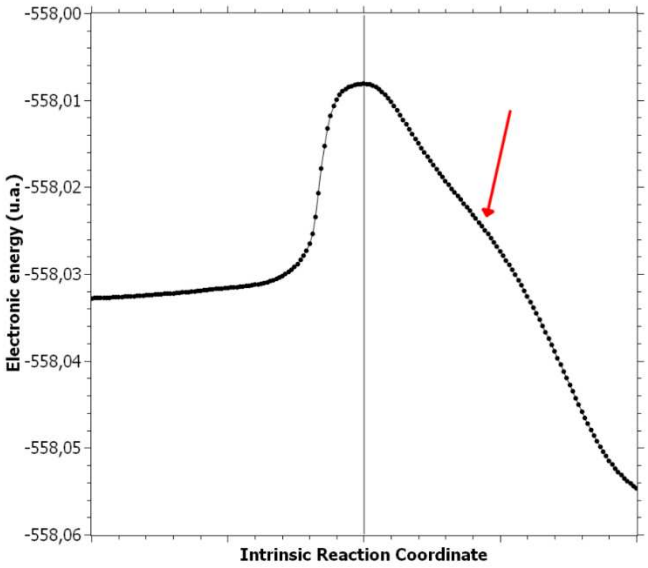


Figure 73 : IRC curve for the prototropy/cyclisation reaction leading to (R)(S). Reaction proceeds from left to right. The arrow marks the shoulder on the IRC curve, associated to a change in the reaction coordinate.

The products (bicyclic intermediates in the hydrofluoration reaction) are all significantly lower in energy than the starting open dications (-10.1 kcal/mol to -14.9 kcal/mol). Inverse reaction decomposing the bicyclic intermediates back into the open form is thus a rather unlikely phenomenon, associated barriers being rather high (*ca.* 26 kcal/mol at least). This prototropy/cyclisation step can thus be considered completely irreversible. Interestingly, the most stable products of reaction are the minor reaction products in kinetic conditions, (S)(R) and (R)(R). Actually, using the relative energies of the reagents to compute the selectivity in thermodynamic conditions (Maxwell-Boltzmann distribution), we obtain

- (R)(S): 0.1%
- (S)(S): 0.0%
- (S)(R): 98.5%
- (R)(R): 1.4%.

We thus find a reverse selectivity, in complete disagreement with experiment.

2.2.3.4. Effect of the dielectric constant value on the selectivity

As we mentioned in the first part, the dielectric constant of HF greatly varies at low temperature. We thus recalculated the reaction path from the H-bonded structures to the bicyclic intermediates using the three aforementioned values for the dielectric constant of HF. Table 37 gathers all data in kcal/mol.

Table 37 : Relative energies (with respect to the most stable H-bonded structure) for the H-bonded, TS and product geometries within the first model, for 3 different values of the dielectric constant.

	ε = 83.6			ε = 134.0			ε = 175.0		
	H-bonded	**TS**	**Products**	**H-bonded**	**TS**	**Products**	**H-bonded**	**TS**	**Products**
(R)(R)	7.9	18.6	-12.4	7.9	18.6	-12.2	7.6	18.6	-12.2
(S)(R)	5.7	17.2	-14.2	5.7	17.3	-14.2	5.5	17.3	-14.2
(S)(S)	3.4	16.7	-9.4	3.4	16.7	-9.5	3.1	16.7	-9.4
(R)(S)	0.0	15.1	-11.2	0.0	15.1	-11.4	0.0	15.1	-11.4

As one may note, varying the dielectric constant from 83.6 (273 K value) to 175.0 (203 K) value has only a very moderate impact on the reaction profile. More specifically, we may note that both kinetic and thermodynamic selectivities remain unchanged, as the relative TSs and product energies only marginally vary.

2.2.3.5. Addition of explicit solvent molecules

To get a better description of the solvation effects, we then recalculated the reaction profile under the progressive addition of explicit HF molecules. HF molecules were added on the H-bonded geometries by placing the fluorine atom at the approximate location of the maximum of the molecular electrostatic potential on the 0.001 a.u. isodensity surface. For the first HF molecule, in all cases the maximum of MEP was found in the vicinity of the ammonium proton. For the following HF molecules, the maximum of MEP was in all cases found close to the H atom of the last added HF molecule. Thus, the HF molecules were found to order themselves in chains, as is observed experimentally in pure liquid HF. This is a first indication that moderate changes in the reaction profiles may be expected, as HF molecules interact mostly with each other.

We give in Tables 38 to 41 the relative energies of the H-bonded, TSs and bicyclic intermediate structures obtained with 1 to 4 HF molecules, for the three aforementioned values of the dielectric constant.

Table 38 : Relative energies for the H-bonded structures, TSs and bicyclic intermediate calculated with one explicit HF molecule, with respect to the most stable H-bonded structure. Values in kcal/mol.

	ε = 83.6			ε = 134.0			ε = 175.0		
	H-B.	**TS**	**Prod.**	**H-B.**	**TS**	**Prod.**	**H-B.**	**TS**	**Prod.**
(R)(R)	5.6	15.7	-14.6	5.5	15.8	-14.3	5.5	16.1	-14.3
(S)(R)	3.7	14.6	-16.2	3.7	14.6	-15.8	3.7	14.9	-15.8
(S)(S)	0.7	14.2	-12.0	0.8	14.1	-11.8	0.8	14.5	-11.7
(R)(S)	0.0	12.5	-13.4	0.0	12.6	-13.4	0.0	12.9	-13.4

Table 39 : Relative energies for the H-bonded structures, TSs and bicyclic intermediates calculated with 2 explicit HF molecules, with respect to the most stable H-bonded structure. Values in kcal/mol.

	ε = 83.6			ε = 134.0			ε = 175.0		
	H-B.	**TS**	**Prod.**	**H-B.**	**TS**	**Prod.**	**H-B.**	**TS**	**Prod.**
(R)(R)	6.3	15.9	-15.0	6.2	16.0	-14.9	6.0	16.0	-14.9
(S)(R)	4.5	13.8	-15.7	4.5	13.8	-15.6	4.5	13.8	-15.6
(S)(S)	0.6	13.3	-12.4	0.7	13.3	-12.2	0.8	13.3	-12.2
(R)(S)	0.0	12.3	-14.5	0.0	12.3	-14.7	0.0	12.3	-14.7

Table 40 : Relative energies for the H-bonded structures, TSs and bicyclic intermediates calculated with 3 explicit HF molecules, with respect to the most stable H-bonded structure. Values in kcal/mol.

	ε = 83.6			ε = 134.0			ε = 175.0		
	H-B.	**TS**	**Prod.**	**H-B.**	**TS**	**Prod.**	**H-B.**	**TS**	**Prod.**
(R)(R)	6.3	15.7	-14.4	7.1	16.9	-13.3	7.1	16.9	-13.2
(S)(R)	5.8	17.5	-13.9	7.0	18.6	-12.7	7.0	18.6	-12.5
(S)(S)	0.6	14.2	-12.3	3.9	15.4	-10.9	3.9	15.4	-11.1
(R)(S)	0.0	12.1	-13.5	0.0	13.2	-12.3	0.0	13.2	-12.2

Table 41 : Relative energies for the H-bonded structures, TSs and bicyclic intermediates calculated with 4 explicit HF molecules, with respect to the most stable H-bonded structure. Values in kcal/mol.

	ε = 83.6			ε = 134.0			ε = 175.0		
	H-B.	**TS**	**Prod.**	**H-B.**	**TS**	**Prod.**	**H-B.**	**TS**	**Prod.**
(R)(R)	7.7	17.8	-13.8	8.1	18.3	-13.2	8.1	18.3	-13.3
(S)(R)	5.3	15.5	-14.2	5.7	16.0	-14.1	5.7	16.0	-14.1
(S)(S)	1.7	14.6	-11.1	2.4	15.0	-10.8	2.4	15.0	-10.8
(R)(S)	0.0	13.4	-11.5	0.0	13.9	-11.2	0.0	13.9	-11.2

We can see from these Tables that addition of explicit HF molecules has a non-negligible impact on the activation and reaction energies. For instance, the (R)(R) TS relative energy with respect to the most stable open geometry shifts from 18.6 kcal/mol with 0 HF molecule to 15.7, 15.9, 15.7 and 17.8 kcal/mol with 1 to 4 explicit HF molecules. It may also be noted that the energy ranking for the least stable TSs (leading to the (R)(R) and (S)(R) products) is reversed in the case of the model with 3 explicit HF molecules

Nevertheless, selectivity remains quite untouched regardless of the number of explicit HF molecules, as in all cases, the TS leading to the (R)(S) product is the lowest in energy, followed by (S)(S). For instance, their relative energies are 0.0 and +1.6 kcal/mol without any HF molecule and 0.0 and +1.2 kcal/mol with 4 explicit HF molecules.

2.2.3.6. Additional discussion: expansion of the basis set

Up to now, calculations were performed using the cc-PVDZ basis set. B3LYP/cc-PVDZ level of theory already proved its efficiency in the reproduction and rationalization of organic reactivity in superacid condition, as it is expected to lead to rather satisfactory description of cationic species.

However, the presence of both fluorine atoms and strong H-bonds in some models calls for larger basis sets. In order to check the robustness of our previous calculations, we thus reoptimized the H-bonded reactants and TSs using the augmented declination of the cc-PVDZ basis set, aug-cc-PVDZ, using a dielectric constant value of 83.6 and for the model including 4 HF molecules.

Table 42 : Relative energies for the H-bonded structures and TSs calculated with 4 explicit HF molecules, using cc-PVDZ and aug-cc-PVDZ basis sets, with respect to the most stable H-bonded structure. For the sake of clarity, relative TSs energies are also given (in italics). Values in kcal/mol.

Basis set	**cc-PVDZ**			**Aug-cc-PVDZ**		
	H-bonded	**TS**	**Rel. TS**	**H-bonded**	**TS**	**Rel. TS**
(R)(R)	7.9	18.6	3.5	5.9	16.2	3.6
(S)(R)	5.7	17.2	2.1	3.7	15.0	2.4
(S)(S)	3.4	16.7	1.6	1.3	14.0	1.4
(R)(S)	0.0	15.1	0.0	0.0	12.6	0.0

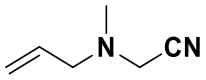
We give in Table 42 the relative energies we obtained. As one may note, the relative energies of the H-bonded reagents and TSs vary when moving from cc-PVDZ to aug-cc-PVDZ. However, the global energy ordering remains preserved for both reagents and TSs, suggesting the trend in selectivity should essentially be the same in both models. To get a more quantitative point of view, we also displayed the relative TSs energies with respect to (R)(S) – which is still found to be the lowest one. As one can see, they vary from 0.0, +1.6, +2.1 and +3.5 with cc-PVDZ to 0.0, +1.4, +2.4 and +3.6 with aug-cc-PVDZ.

Overall, only marginal changes are expected in the kinetic selectivity. Using a Maxwell-Boltzmann approximation, we indeed obtain in both cases a 97/3 proportion of (R)(S)/(S)(S) products. This suggests values obtained at the cc-PVDZ level are already rather reasonable.

3. Chapitre 2 : Activation superélectrophile ammonium-nitrilium et synthèse de pipéridinones chirales

3.1. Experimental procedures and characterisation data

Compound 2.1a: *2-(allyl(methyl)amino)acetonitrile*



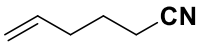
N-methylallylamine (1 mL, 10.5 mmol, 1.0 equiv.) was added over K_2CO_3 (2.00 g, 14.5 mmol, 1.4 equiv.) dissolved in 20 mL of acetonitrile. Chloroacetonitrile (0.66 mL, 10.5 mmol, 1 equiv.) was added to the mixture and the medium was refluxed for 3 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was taken up in water and extracted three times with dichloromethane. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure. The reaction crude was purified by flash chromatography using dichloromethane as eluent. 1.07 g (93%) of compound **2.1a** were obtained as a yellow liquid. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[291]

Rf: 0.63 (Eluent: DCM/MeOH 99/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.75 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.6 Hz, 1H), 5.28 (app. ddd, *J* = 17.0, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 5.20 (dm, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

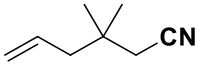
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 134.1 (CH), 119.4 (CH_2), 114.6 (CN), 59.0 (CH_2), 44.3 (CH_2), 42.1 (CH_3).

Compound 2.7: *hex-5-enenitrile*



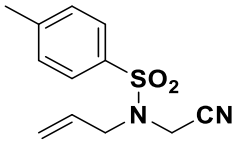
This compound was commercially available (CAS number: 5048-19-1).

Compound 2.8: *3,3-dimethylhex-5-enenitrile*

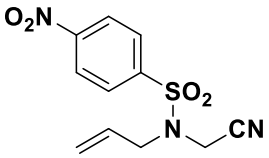


This compound was commercially available. (CAS number: 217822-79-2).

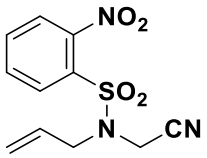
The following substrates **2.1b**, **2.1c** and **2.1d** were prepared following the general procedure **2.A**.



2.1b



2.1c



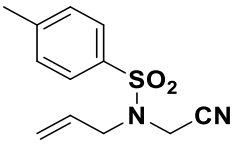
2.1d

General procedure **2.A**:

In a 100 mL round bottom flask, 1.3 equivalents of the appropriate benzenesulfonyl chloride were added to the mixture of aminoacetonitrile hydrochloride with 30 mL of pyridine. After 1 h 30 with stirring at room temperature, the medium was diluted with 50 mL of ethyl acetate and then washed 4 times with 20 mL of aqueous HCl (2M). The organic phase was dried with $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The product was used without purification.

In a 100 mL round bottom flask, 0.95 mmol of sulfonamide were dissolved in 15 mL of acetone with 1.2 equivalents of K_2CO_3. 1.2 equivalents of allyl bromide were added and the mixture was refluxed for 24 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was taken up in water and extracted three times with ethyl acetate. The organic phases were combined and washed with brine. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude reaction product is purified by flash chromatography using a mixture of EtOAc/PE as eluent.

Compound 2.1b: *N-allyl-N-(cyanomethyl)-4-methylbenzenesulfonamide*



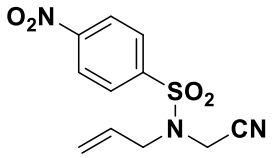
The compound **2.1b** was synthesized following the general procedure **2.A** with 84% yield over 2 steps (yellow oil). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[323]

Rf: 0.50 (eluent: EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.70 (ddt, *J* = 16.6, 10.0, 6.6 Hz, 1H), 5.34 (app. ddd, *J* = 17.1, 2.5, 1.3 Hz, 1H), 5.32 (dm, *J* = 9.9 Hz, 1H) , 4.19 (s, 2H), 3.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

[323] Ban, Y.-L.; Dai, J.-L.; Jin, X.-L.; Zhang, Q.-B.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (65), 9701–9704.

Compound 2.1c: *N-allyl-N-(cyanomethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide*



The compound **2.1c** was synthesized following the general procedure **2.A** with 76% yield over 2 steps (orange solid).

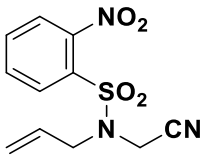
Rf: 0.66 (Eluent: EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.73 (m, 1H), 5.38 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 304.0463, calc'd $C_{11}H_{11}N_3NaO_4S$ requires 304.0468.

Mp: 102-105 °C

Compound 2.1d: *N-allyl-N-(cyanomethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide*



The compound **2.1d** was synthesized following the general procedure **2.A** with 78% yield over 2 steps (brown oil).

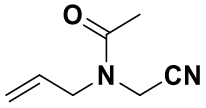
Rf: 0.52 (Eluent: EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.72 - 7.82 (m, 3H), 5.73 (m, 1H), 5.37 - 5.44 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 148.1 (C_{aro}), 134.8 (CH_{aro}), 132.4 (CH_2), 131.8 (C_{aro}), 131.3 (CH_{aro}), 130.4 (CH_{aro}), 124.9 (CH_{aro}), 122.3 (CH_2), 114.2 (CN), 50.7 (CH_2), 34.9 (CH_2).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 304.0461, calc'd $C_{11}H_{11}N_3NaO_4S$ requires 304.0468.

Compound 2.1e: *N-allyl-N-(cyanomethyl)acetamide*

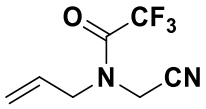


Acetic anhydride (0.65 mL, 6.88 mmol, 1.3 equiv.) was added to a solution of allylaminoacetonitrile (0.50 g, 5.2 mmol) in 5 mL of pyridine at 0 °C. The medium was stirred for 4 hours at 0 °C and then diluted with 30 mL of DCM. The organic phase was washed 4 times with a 2M aqueous solution of HCl and with brine. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure to obtain 710 mg (quant.) of **2.1e** as a yellow oil. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[324]

Rf: 0.38 (Eluent: EtOAc/PE 1/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.78 (m, 1H), 5.21 – 5.32 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H).

Compound 2.1f: *N-allyl-N-(cyanomethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide*



Trifluoroacetic anhydride (0.87 mL, 6.24 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of allylaminoacetonitrile (0.50 g, 5.2 mmol) and triethylamine (1.45 mL, 10.4 mmol, 2.0 equiv.) in 20 mL of dichloromethane at 0 °C. The medium was stirred for 30 minutes at 0 °C and then for 3 hours at room temperature. The mixture was diluted with 20 mL of dichloromethane. The organic phase was washed twice with 2M aqueous HCl solution and then three times with aqueous 2M NaOH solution. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure to obtain 932 mg (93%) of **2.1f** as a yellow liquid (mixture of rotamers).

Rf: 0.45 (Eluent: EtOAc/PE 1/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.78 (m, 1H), 5.36-5.43 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

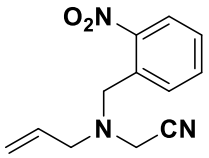
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 157.2 (q, *J* = 38 Hz, CO), 129.9 (CH_{maj}), 129.36 (CH_{min}), 122.00 (CH_{2maj}), 117.43 (CH_{2min}), 114.6 (CN_{min}), 114.0 (CN_{maj}), 50.82 (q, *J* = 3 Hz, CF_3), 49.8 (CH_2), 33.8 (CH_2).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -69.3, -72.5.

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 215.0419, calc'd $C_7H_7F_3N_2NaO$ requires 215.0408.

[324] Kirino, O.; Oshita, H.; Oishi, T.; Kato, T. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44* (1), 25–30.

Compound 2.1g: *2-(allyl(2-nitrobenzyl)amino)acetonitrile*



Allylaminoacetonitrile (0.30 g, 3.12 mmol) was added to 2-nitrobenzyl bromide (0.67 g, 3.12 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (0.47 g, 3.43 mmol, 1.1 equiv.) in 45 mL of acetonitrile. After 5 days of reaction at room temperature, the reaction medium was filtered on pad of celite. The reaction crude was purified by flash chromatography with EtOAc/PE (5/95 to 2/8) as eluent to obtain 463 mg (65%) of compound **2.1g** as a yellow solid.

Rf: 0.23 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

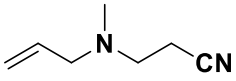
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.58 (m, 3H), 5.70 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 6.5 Hz, 1H), 5.27 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.20 (dm, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.32 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 149.8 (C_{aro}), 133.6 (CH), 132.8 (CH_{aro}), 132.2 (C_{aro}), 131.4 (CH_{aro}), 129.0 (CH_{aro}), 125.0 (CH_{aro}), 119.9 (CH_2), 114.7 (CN), 56.9 (CH_2), 55.5 (CH_2), 41.4 (CH_2).

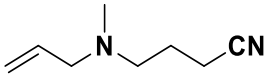
HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 232.1078, calc'd $C_{12}H_{14}N_3O_2$ requires 232.1086.

Mp: 84-85 °C

The following substrates were prepared by nucleophilic substitution of *N*-methylallylamine on the corresponding alkyl bromide according to the general procedure **2.B**.



2.10

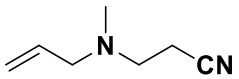


2.14

General procedure **2.B**:

1.0 equiv. of *N*-methylallylamine was added to 1.4 equiv. of K_2CO_3 in solution in 20 mL of acetonitrile. 1.0 equiv. of corresponding alkyl bromide was added to the mixture and the medium was refluxed for 3 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was taken up in water and extracted three times with dichloromethane. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude reaction product is purified by flash chromatography using a mixture of EtOAc/PE as eluent.

Compound 2.10: *3-(allyl(methyl)amino)propanenitrile*



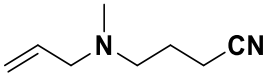
The compound **2.10** was synthesized following the general procedure **2.B** with 84% yield (brown oil). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[291]

Rf: 0.43 (Eluent: DCM/MeOH 99/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.79 – 5.89 (m, 1H), 5.22 – 5.07 (m, 2H), 3.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* =7.0 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 136.7 ($CH_{C=C}$), 119.8 (CN), 117.6 ($CH_{2C=C}$), 60.8 (CH_2), 52.9 (CH_2), 41.7 (CH_3), 16.4 (CH_2).

Compound 2.14: *4-(allyl(methyl)amino)butanenitrile*

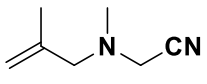


The compound **2.14** was synthesized following the general procedure **2.B** with 95% yield (brown oil). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[325]

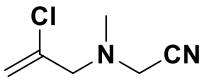
Rf: 0.30 (Eluent: EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.82 (ddt, *J* = 16.7, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.12 – 5.20 (m, 2H), 2.99 (app. dt, *J* = 6.5, 1.2 Hz, 2H), 2.40-2.47 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.81 (quint, *J* = 7.0 Hz, 2H).

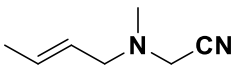
The following substrates were prepared by allylation of *N*-methylaminoacetonitrile with the corresponding allyl bromide according to the general procedure **2.C**.



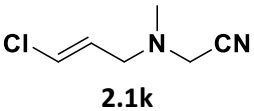
2.1h



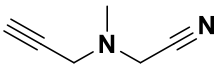
2.1i



2.1j



2.1k



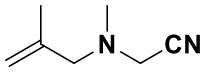
2.1l

[325] Nakao, Y.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (29), 10024–10026.

General procedure **2.C**:

1.1 equiv. of the corresponding allyl (or propargyl) bromide were added on 1.0 equiv. of the hydrochloride *N*-methylaminoacetonitrile and 2.5 equiv. of K_2CO_3 dissolved in 15 mL of acetonitrile. The reaction mixture was refluxed for 15 h and then evaporated under reduced pressure. The crude was taken up in water and extracted three times with dichloromethane. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The reaction crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE).

Compound 2.1h: *2-(methyl(2-methylallyl)amino)acetonitrile*



The compound **2.1h** was synthesized following the general procedure **2.C** with 50% yield (colorless oil).

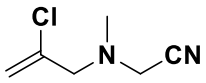
Rf: 0.63 (Eluent: DCM/MeOH 99/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.95 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 141.5 (CH), 114.9 (CH_2), 114.7 (CN), 62.7 (CH_2), 44.2 (CH_2), 42.2 (CH_3), 20.5 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 125.1072, calc'd $C_7H_{13}N_2$ requires 125.1079.

Compound 2.1i: *2-((2-chloroallyl)(methyl)amino)acetonitrile*



The compound **2.1i** was synthesized following the general procedure **2.C** (use of allyl chloride and addition of KI in catalytic amount) with 52% yield (colorless oil).

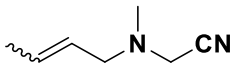
Rf: 0.80 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.48 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 137.8 (CCl), 116.6 (CH_2), 114.3 (CN), 62.2 (CH_2), 44.1 (CH_2), 41.8 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 145.0538, calc'd $C_6H_{10}ClN_2$ requires 145.0533.

Compound 2.1j: *(E)-2-(but-2-en-1-yl(methyl)amino)acetonitrile*



The compound **2.1j** was synthesized following the general procedure **2.C** with 49% yield (colorless oil). Two isomers were obtained (85/15).

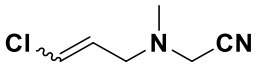
Rf: 0.17 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.68 – 5.77 (m, 1H), 5.36 – 5.44 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.01 (dm, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 130.9 (CH_{maj}), 129.5 (CH_{min}), 126.7 (CH_{maj}), 125.8 (CH_{min}), 114.7 (CN), 58.2 (CH_{2maj}), 52.1 (CH_{2min}), 44.2 (CH_{2min}), 44.0 (CH_{2maj}), 42.2 (CH_{3min}), 42.1 (CH_{3maj}), 17.9 (CH_{3maj}), 13.3 (CH_{3min}).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 125.1074, calc'd $C_7H_{13}N_2$ requires 125.1080.

Compound 2.1k: *2-((3-chloroallyl)(methyl)amino)acetonitrile*



The compound **2.1k** was synthesized following the general procedure **2.C** (use of allyl chloride and addition of KI in catalytic amount) with 53% yield (brown oil). Two isomers were obtained (8/2).

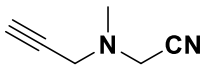
Rf: 0.2 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.26 (dt, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 5.89 (dt, *J* = 13.4, 7.2 Hz, 0.2H), 5.82 (dd, *J* = 13.9, 6.8 Hz, 0.8H), 3.52 (s, 2H), 3.31 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1.6H), 3.09 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 0.4H), 2.41 (s, 2,4H), 2.37 (s, 0,6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 129.4 (CH_{min}), 127.2 (CH_{maj}), 122.3 (CH_{maj}), 122.3 (CH_{min}), 114.8 (CN_{maj}), 114.4 (CN_{min}), 55.7 (CH_{2min}), 52.3 (CH_{2maj}), 44.8 (CH_{2maj}), 44.4 (CH_{2min}), 42.0 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 145.0528, calc'd $C_6H_{10}ClN_2$ requires 145.0531.

Compound 2.1l: *2-(methyl(prop-2-yn-1-yl)amino)acetonitrile*



The compound **2.1l** was synthesized following the general procedure **2.C** with 62% yield (yellow oil). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[326]

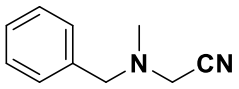
[326] Zhou, M.-G.; Dai, R.-H.; Tian, S.-K. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (47), 6036–6039.

Rf: 0.30 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3.61 (s, 2H), 3.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 114.9 (CN), 77.7 (CH), 74.3 (C), 45.1 (CH_2), 43.7 (CH_2), 41.7 (CH_3).

Compound 2.1m: *2-(benzyl(methyl)amino)acetonitrile*



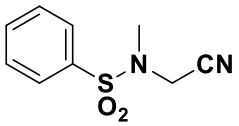
1.30 mL (10.0 mmol) of *N*-methylbenzylamine were added over K_2CO_3 (1.66 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv.) dissolved in 15 mL of acetone. Chloroacetonitrile (0.76 mL, 12.0 mmol, 1.2 equiv.) was added to the mixture and the medium was stirred for 24 h at room temperature. The reaction medium was filtered over celite pad and evaporated under reduced pressure. The reaction crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 1/9). 1.07 g (93%) of compound **2.1m** were obtained as a yellow liquid. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[327]

Rf: 0.35 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.37 – 7.27 (m, 5H), 3.62 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 136.9 (C_{aro}), 129.1 (CH_{aro}), 128.7 (CH_{aro}), 127.9 (CH_{aro}), 114.5 (CN), 60.1 (CH_2), 44.1 (CH_2), 42.4 (CH_3).

Compound 2.1n: *N-(cyanomethyl)-N-methylbenzenesulfonamide*



Benzenesulfonyl chloride (1.82 g, 10.3 mmol, 1.1 equiv.) was added on hydrochloride *N*-methylaminoacetonitrile (1.00 g, 9.4 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (2.72 g, 19.7 mmol, 2.1 equiv.) dissolved in 15 mL of acetone. The reaction mixture was stirred for 5 h at room temperature and then filtered over pad of celite. The reaction crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 3/7) to give the desired sulfonamide **2.1n** (0.86 g, 43%) as a white solid.

Rf: 0.30 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

[327] Adolph, C. M.; Werth, J.; Selvaraj, R.; Wegener, E. C.; Uyeda, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (11), 5959–5965.

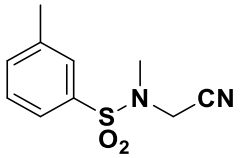
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.90 – 7.77 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.90 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 136.0 (C_{aro}), 134.0 (CH_{aro}), 129.6 (CH_{aro}), 127.8 (CH_{aro}), 113.2 (CN), 38.5 (CH_2), 35.3 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 233.0351, calc'd $C_9H_{10}N_2NaO_2S$ requires 233.0361.

Mp: 65-66 °C

Compound 2.1p: *N-(cyanomethyl)-N,3-dimethylbenzenesulfonamide*



3-methyl-benzenesulfonyl chloride (0.71 g, 3.7 mmol, 1.2 equiv.) was added on hydrochloride *N*-methylaminoacetonitrile (0.33 g, 3.1 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (0.94 g, 6.8 mmol, 2.2 equiv.) dissolved in 5 mL of acetone. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and then filtered over pad of celite. The reaction crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 3/7) to give the desired sulfonamide **2.1p** (0.45 g, 65%) as a colorless oil.

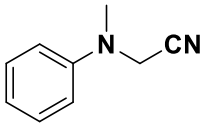
Rf: 0.50 (Eluent: EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 139.9 (C_{aro}), 135.7 (C_{aro}), 134.7 (CH_{aro}), 129.4 (CH_{aro}), 128.1 (CH_{aro}), 124.9 (CH_{aro}), 113.3 (CN), 38.5 (CH_2), 35.2 (CH_3), 21.4 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 247.0522, calc'd $C_{10}H_{12}N_2NaO_2S$ requires 247.0517.

Compound 2.1q: *2-(methyl(phenyl)amino)acetonitrile*



Sodium acetate (0.33 g, 4.0 mmol, 2.0 equiv.) was added on a mixture of *N*-methylaniline (0.21 g, 2.0 mmol, 1.0 equiv.) and iodoacetonitrile (0.67 g, 4.0 mmol, 2.0 equiv.) on 8 mL of H_2O/THF (1/1). The mixture was stirred overnight at 80 °C. The reaction medium was diluted with water and dichloromethane and extracted three time with dichloromethane. Organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The crude was purified by flash column

chromatography to give the desired product **2.1q** (0.20 g, 68%) as a yellow oil. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[328]

Rf: 0.42 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.33 (m, 2H), 6.93 (t, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.88 (dm, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.02 (s, 3H).

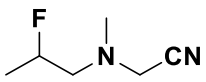
3.2. Superacidic reactions and product characterizations

All the superacidic reactions with HF/SbF5 were performed with the general procedure **2.D**.

General procedure **2.D**:

To a chosen HF/SbF_5 mixture at desired temperature was added the aminonitrile derivative. The mixture was magnetically stirred at the same temperature and then neutralized with water/ice/Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel to obtain the desired compound.

Compound 2.2a: *2-(N-(2-fluoropropyl)-N-methylamino)acetonitrile*



Aminonitrile **2.1a** (95 mg, 0.86 mmol), hydrofluoric acid (3.5 mL) and antimony pentafluoride (0.5 mL) were used. The reaction was carried out for 10 min at -20 °C. The fluorinated compound **2.2a** (62 mg, 55%, colorless oil) was obtained after purification by flash chromatography (DCM). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[291]

Rf: 0.8 (eluent: DCM/MeOH 99/1)

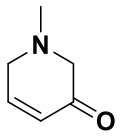
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.94 – 4.67 (m, 1H), 3.61 (d, J_{H-F} = 5.9 Hz, 2H), 2.70 (ddd, J_{H-F} = 18.5, 14.1, 7.7 Hz, 1H), 2.58 (ddd, J_{H-F} = 30.1, 14.1, 2.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.34 (dd, J_{H-F} = 23.7, 6.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 114.9 (CN), 89.4 (d, J_{C-F} = 168 Hz, CHF), 60.8 (d, J_{C-F} = 20 Hz, CH_2), 46.0 (CH_2), 43.2 (CH_3), 19.0 (d, J_{C-F} = 22 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -176.1.

[328] Wang, H.; Shao, Y.; Zheng, H.; Wang, H.; Cheng, J.; Wan, X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (50), 18333–18337.

Compound 2.4a: *1-methyl-1,6-dihydropyridin-3(2H)-one*



Aminonitrile **2.1a** (168 mg, 1.5 mmol), hydrofluoric acid (2 mL) and antimony pentafluoride (2 mL) were used. The reaction was started at -20 ° C and then carried out for 2 hours at 0 °C. Compound **2.4a** (120 mg, 71%) was obtained as an yellow oil after purification (DCM/MeOH(NH_3) 99/1).

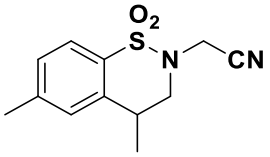
Rf: 0.25 (Eluent: DCM/MeOH 99/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.03 (dt, *J* = 10.1, 3.6 Hz, 1H), 6.10 (dt, *J* = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 2.1, 1.5 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 196.0 (CO), 148.6 ($CH_{C=C}$), 127.9 ($CH_{C=C}$), 63.3 (CH_2), 53.9 (CH_2), 45.0 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 112.0785, calc'd $C_6H_{10}NO$ requires 111.0789.

Compound 2.9b: *2-(4,6-dimethyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)acetonitrile*



Sulfonamide **2.1b** (122 mg, 0.49 mmol), hydrofluoric acid (2 mL) and antimony pentafluoride (2 mL) were used. The addition of the reagent was carried out at -40 ° C and then the reaction was carried out for 10 minutes at 0 ° C. The product **2.9b** (31 mg, 24%, colorless oil) was obtained after purification by flash chromatography (DCM/EP 5/5 to 1/0)**.** The product was found contaminated by around 10% of regioisomers (aromatic methyl-shift).

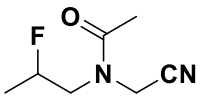
Rf: 0.50 (Eluent: DCM)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.26 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 143.9 (C_{aro}), 139.4 (C_{aro}), 132.7 (C_{aro}), 128.6 (CH_{aro}), 128.5 (CH_{aro}), 124.4 (CH_{aro}), 114.4 (CN), 53.7 (CH_2), 36.8 (CH_2), 28.8 (CH), 21.9 (CH_3), 18.6 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 273.0682, calc'd $C_{12}H_{14}N_2NaO_2S$ requires 273.0674.

Compound 2.2e: *N-(cyanomethyl)-N-(2-fluoropropyl)acetamide*



Aminonitrile **2.1e** (127 mg, 0.92 mmol), hydrofluoric acid (3 mL) and antimony pentafluoride (1 mL) were used. The reaction was carried out for 2 min at -30 °C. The compound **2.2e** (83 mg, 57%) was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (DCM/MeOH 99/1). Two rotamers were presented in solution (1/2).

Rf: 0.50 (Eluent: DCM/MeOH 98/2).

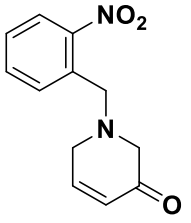
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.02 – 4.74 (m, 1H), 4.39 (s, 1.3H), 4.33 (s, 0.6H), 3.95 (ddd, *J* = 32.1, 15.0, 1.7 Hz, 0.3H), 3.69 – 3.41 (m, 1.4H), 3.26 (ddd, *J* = 19.2, 15.0, 7.9 Hz, 0.3H), 2.25 (s, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.41 (dd, *J* = 23.6, 6.3 Hz, 2H), 1.34 (dd, *J* = 24.2, 6.3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.9 (CO_{maj}), 170.5 (CO_{min}), 115.6 (CN_{maj}), 115.2 (CN_{min}), 91.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 166 Hz, CHF_{min}), 89.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 171 Hz, CHF_{maj}), 53.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21 Hz, CH_{2maj}), 51.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 18 Hz, CH_{2min}), 38.8 (CH_{2min}), 34.4 (CH_{2maj}), 21.6 (CH_{3min}), 21.3 (CH_{3maj}), 18.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22 Hz, CH_{3maj}), 18.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22 Hz, CH_{3min}).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -177.1 (min), -177.5 (maj).

HRMS-ESI^{+} (m/z): found $[M+Na]^{+}$ 181.0741, calc'd $C_7H_{11}FN_2NaO$ requires 181.0755.

Compound 2.4g: *1-(2-nitrobenzyl)-1,6-dihydropyridin-3(2H)-one*



Aminonitrile **2.1g** (89 mg, 0.38 mmol), hydrofluoric acid (2 mL) and antimony pentafluoride (2 mL) were used. The reaction was carried out for 30 min at 0 °C. The product **2.4g** (42 mg, 48%, yellow oil) was obtained after purification by flash chromatography (AcOEt/EP 2/8). The product was found contaminated by around 10%mol of 2-(4-methyl-8-nitro-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)acetonitrile (Friedel-Carfts reaction).

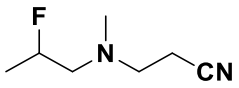
Rf: 0.28 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.59 (m, 2H), 7.43 (td, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 10.0, 3,6 Hz, 1H), 6.11 (td, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.33 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 195.5 (CO), 149.6 (C_{aro}), 148.3 (CH), 133.0 (CH_{aro}), 132.5 (C_{aro}), 131.0 (CH_{aro}), 128.6 (CH_{aro}), 128.0 (CH), 125.0 (CH_{aro}), 61.0 (CH_2), 57.8 (CH_2), 52.3 (CH_2).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 232.0918, calc'd $C_{12}H_{13}N_2O_3$ requires 232.0935.

Compound 2.11: *3-((2-fluoropropyl)(methyl)amino)propanenitrile*



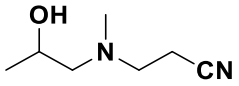
Aminonitrile **2.10** (140 mg, 1.1 mmol), hydrofluoric acid (2 mL) and antimony pentafluoride (2 mL) were used. The reaction was started at -20 ° C and then carried out for 10 min at 0 °C. Compound **2.11** (22 mg, 14%) was obtained as a colorless oil after purification (DCM/MeOH 99/1). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[291]

Rf: 0.43 (eluent: DCM/MeOH 99/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.91 – 4.71 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.32 (dd, *J* = 23.8, 6.3 Hz, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -175.1.

Compound 2.12: *3-((2-hydroxypropyl)(methyl)amino)propanenitrile*



Aminonitrile **2.10** (140 mg, 1.13 mmol), hydrofluoric acid (2 mL) and antimony pentafluoride (2 mL) were used. The reaction was carried out for 10 min at 0 °C. The product **2.12** (31 mg, 20%, yellow oil) was obtained after purification by flash chromatography (DCM/PE 5/5 to 1/0).

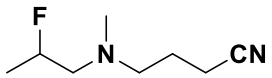
Rf: 0.85 (eluent: DCM/MeOH 99/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.10 – 3.95 (m, 1H), 2.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.72 (dd, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 2.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 118.8 (CN), 65.5 (CH_2), 55.2 (CH), 53.6 (CH_2), 42.3 (CH_3), 23.2 (CH_3), 16.6 (CH_2).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 126.1151, calc'd $C_7H_{14}N_2$ requires 126.1162.

Compound 2.15: *4-((2-fluoropropyl)(méthyl)amino)butanenitrile*



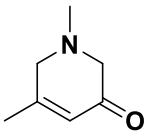
Aminonitrile **2.14** (101 mg, 1.13 mmol), hydrofluoric acid (2 mL) and antimony pentafluoride (2 mL) were used. The reaction was carried out for 10 min at 0 °C. The compound **2.15** was obtained without purification with traces of γ-fluorinated compound (8%). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[291]

Rf: 0.50 (Eluent: DCM/MeOH 99/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.89 – 4.68 (m, 1H), 2.67 – 2.37 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.31 (dd, *J* = 23.7, 6.3 Hz, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -175.0.

Compound 2.4h: *1,5-dimethyl-1,6-dihydropyridin-3(2H)-one*



Aminonitrile **2.1h** (68 mg, 0.55 mmol), hydrofluoric acid (1 mL) and antimony pentafluoride (1 mL) were used. The reaction was carried out for 10 min at 0 °C. The product **2.4h** (58 mg, 85%, yellow oil) was obtained after purification by flash chromatography (DCM/MeOH(NH_3) 98/2).

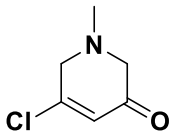
Rf: 0.30 (Eluent: DCM/MeOH 98/2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.99 – 5.92 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.97 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 196.0 (CO), 160.8 ($C_{C=C}$), 124.9 ($CH_{C=C}$), 62.4 (CH_2), 58.5 (CH_2), 44.9 (CH_3), 21.8 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 126.0916, calc'd $C_7H_{12}NO$ requires 126.0913.

Compound 2.4i: *5-chloro-1-methyl-1,6-dihydropyridin-3(2H)-one*



Aminonitrile **2.1i** (68 mg, 0.47 mmol), hydrofluoric acid (1 mL) and antimony pentafluoride (1 mL) were used. The reaction was carried out for 10 min at 0 °C. The compound **2.4i** (14 mg, 20%) was obtained in the form of a colorless oil after purification by flash chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 3/7).

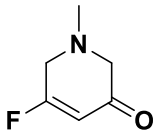
Rf: 0.35 (Eluent: EtOAc/PE 3/7).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.29 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 193.8 (CO), 155.7 (CCl), 126.7 ($CH_{C=C}$), 61.7 (CH_2), 59.6 (CH_2), 44.2 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 146.0373, calc'd C_6H_9ClNO requires 146.0367.

Compound 2.4i': *5-fluoro-1-methyl-1,6-dihydropyridin-3(2H)-one*



Aminonitrile **2.1i** (68 mg, 0.47 mmol), hydrofluoric acid (1 mL) and antimony pentafluoride (1 mL) were used. The reaction was carried out for 10 min at 0 ° C. The compound **2.4i'** (27 mg, 45%) was obtained in the form of a colorless oil after purification by flash chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 3/7).

Rf: 0.25 (Eluent: EtOAc/PE 3/7).

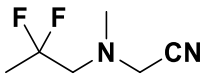
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.80 (dt, J = 13.6, 1.1 Hz, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 196.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 17 Hz, CO), 177.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 293 Hz, CF), 108.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 9 Hz), 62.0 (CH_2), 53.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 28 Hz, CH_2), 44.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -81.95.

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 130.0659, calc'd C_6H_9FNO requires 130.0674.

Compound 2.17i: *2-((2,2-difluoropropyl)(methyl)amino)acetonitrile*



Aminonitrile **2.1i** (62 mg, 0.57 mmol), hydrofluoric acid (1 mL) and antimony pentafluoride (1 mL) were used. The reaction was carried out for 10 min at 0 °C. The compound **2.17i** (12 mg, 14%) was obtained in the form of a colorless oil after purification by flash chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 2/8).

Rf: 0.80 (Eluent: EtOAc/PE 4/6).

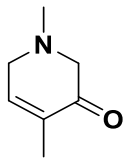
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3.60 (s, 2H), 2.81 (t, $J_{H\text{-}F}$ = 13.2 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.63 (t, $J_{H\text{-}F}$ = 18.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 123.5 (t, $J_{C\text{-}F}$ = 239 Hz, CF_2), 114.9 (CN), 60.1 (t, $J_{C\text{-}F}$ = 29 Hz, CH_2), 46.3 (CH_2), 44.1 (CH_3), 21.8 (t, $J_{C\text{-}F}$ = 26 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -93.89.

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 149.0892, calc'd $C_6H_{11}F_2N_2$ requires 149.0915.

Compound 2.4j: *1,4-dimethyl-1,6-dihydropyridin-3(2H)-one*



Aminonitrile **2.1j** (72 mg, 0.58 mmol), hydrofluoric acid (1 mL) and antimony pentafluoride (1 mL) were used. The reaction was carried out for 10 min at 0 °C. The compound **2.4j** was obtained without purification because it's unstable under silica.

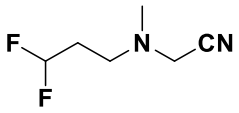
Rf: 0.30 (Eluent: DCM/MeOH 98/2)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.60 (qt, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.79 (dt, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 201.6 (CO), 136.6 ($C_{C=C}$), 131.0 ($CH_{C=C}$), 63.8 (CH_2), 56.1 (CH_2), 43.1 (CH_3), 15.4 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 126.0914, calc'd $C_7H_{12}NO$ requires 126.0913.

Compound 2.17k: *2-((3,3-difluoropropyl)(methyl)amino)acetonitrile*



Aminonitrile **2.1k** (57 mg, 0.39 mmol), hydrofluoric acid (1 mL) and antimony pentafluoride (1 mL) were used. The reaction was carried out for 10 min at 0 °C. The compound **2.17k** (14 mg, 25%) was obtained in the form of a colorless oil after purification by flash chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 2/8).

Rf: 0.40 (Eluent: EtOAc/PE 1/9).

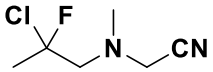
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.90 (tt, *J* = 56.5, 4.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.10 – 1.93 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 115.9 (t, $J_{C\text{-}F}$ = 239 Hz, CHF_2), 114.4 (CN), 49.2 (t, $J_{C\text{-}F}$ = 7 Hz, CH_2), 45.52 (CH_2), 41.65 (CH_3), 32.12 (t, $J_{C\text{-}F}$ = 21.6 Hz, CH_2).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -117.3.

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 149.0892, calc'd $C_6H_{11}F_2N_2$ requires 149.0912.

Compound 2.18i: *2-((2-chloro-2-fluoropropyl)(methyl)amino)acetonitrile*



Aminonitrile **2.1i** (62 mg, 0.43 mmol), hydrofluoric acid (1 mL) and antimony pentafluoride (1 mL) were used. The reaction was carried out for 1 min at -20 °C. The compound **2.18i** (22 mg, 31%) was obtained in the form of a colorless oil after purification by flash chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 3/7).

Rf: 0.8 (Eluent: EtOAc/PE 3/7)

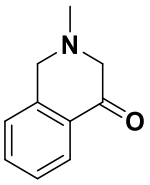
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3.64 (s, 2H), 3.08 (t, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 21.1, 15.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.94 (d, *J* = 19.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 115.2 (CN), 113.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 243 Hz, CClF), 65.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 23 Hz, CH_2), 46.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3 Hz, CH_2), 44.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2 Hz, CH_3), 28.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 24 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -100.93.

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 165.0595, calc'd $C_6H_{11}ClFN_2$ requires 165.0616.

Compound 2.4m: *2-methyl-2,3-dihydroisoquinolin-4(1H)-one*



Aminonitrile **2.1m** (89 mg, 0.56 mmol), hydrofluoric acid (1 mL) and antimony pentafluoride (1 mL) were used. The reaction was carried out for 1 h at 0 °C. The compound **2.4m** (41 mg, 45%) was obtained in the form of a yellow oil after purification by flash chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 1/1).

Rf: 0.30 (Eluent: EtOAc/PE 3/7).

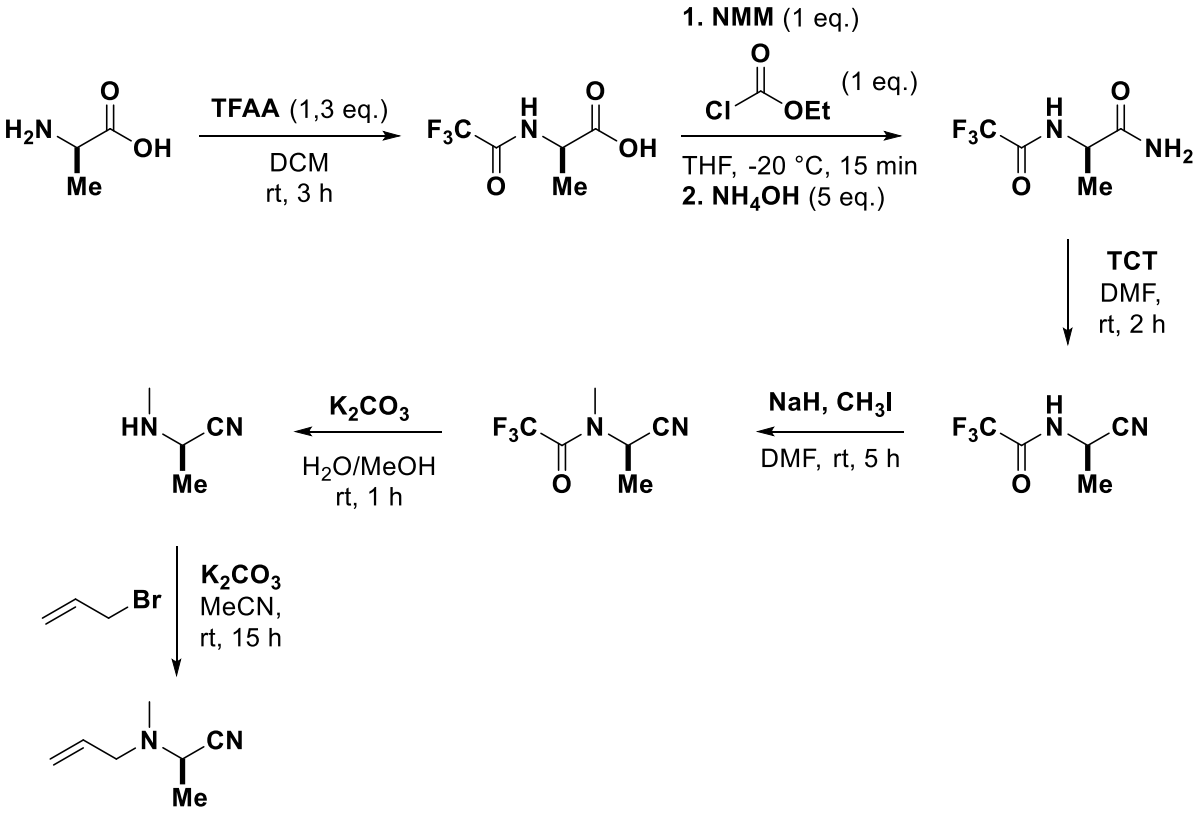
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.03 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 194.8 (CO), 142.4 (C_{aro}), 133.9 (CH_{aro}), 130.4 (C_{aro}), 127.5 (CH_{aro}), 126.8 (CH_{aro}), 126.5 (CH_{aro}), 64.6 (CH_2), 57.5 (CH_2), 45.5 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 162.0914, calc'd $C_{10}H_{12}NO$ requires 162.0919.

3.3. Synthesis of chiral aminonitriles and superacidic reactions

Chiral aminonitriles **2.19a** were synthetized following a multi-step synthesis:



General procedure **2.E**:

Trifluororacetic anhydride (2.0 mL, 14.6 mmol, 1.3 equiv.) was added dropwise to a suspension of aminoacid (1.00 g, 11.2 mmol, 1.0 equiv.) in 40 mL of dichloromethane. The reaction mixture was stirred 3 hours at room temperature and concentrated under vacuo. A white solid was obtained after coevaporation with toluene.[329]

The protected aminoacid (1.80 g, 9.7 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in tetrathydrofuran (23 mL) and cool down to -20 °C. *N*-methylmorpholine (1.07 mL, 9.7 mmol, 1.0 equiv.) and iso-butyle chloroformiate (0.93 mL, 9.7 mmol, 1.0 equiv.) were added dropwise successively at -20 °C. The mixture was stirred 15 min and aqueous ammoniaque (4.70 mL, 48.5 mmol, 5.0 equiv., 32%w) was added at -20 °C. The reaction medium was stirred at room temperature for 18 hours and hydrolized with 10% aqueous $KHSO_4$ until pH 2. The aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 and brine. Then the organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to obtain a white solid.[330]

Trichlorotriazine (0.80 g, 4.3 mmol, 0.5 equiv.) was added in one portion to a solution of amide (1.60 g, 8.7 mmol, 1.0 equiv.) in 20 mL of DMF at room temperature. The mixture was stirred 1 hour at room temperature and hydrolized with water. The aqueous layer was extracted 4 times with EtOAc/Toluene (2/1). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine. Organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to obtain the nitrile (white solid).[331]

NaH (0.41 g, 10.3 mmol, 1.2 equiv., 60% in mineral oil) was added at 0 °C to a solution of nitrile (1.43 g, 8.6 mmol, 1.0 equiv.) in 30 mL of THF. After stirring 15 min at 0 °C, CH_3I (1.07 mL, 17.2 mmol, 2.0 equiv.) was added and the mixture was stirred 16 h at room temperature. The reaction medium was hydrolysed with water and extracted 3 times with DCM. The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE).

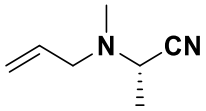
The protecting group was removed by the addition of K_2CO_3 (0.36 g, 2.6 mmol, 1 equiv.) to a solution of amide (0.47 g, 2.6 mmol, 1.0 equiv.) in 26 mL of MeOH/H_2O (9/1; v/v). The reaction was stirred 2 h at room temperature and concentrated under vacuo. The crude was dissolved in a minimum amount of water and extracted 3 times with DCM. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to obtain an oil.[332]

The aminonitrile (173 mg, 2.06 mmol, 1.0 equiv.) was diluted in 5 mL of acetonitrile and K_2CO_3 (426 mg, 3.08 mmol, 1.5 equiv.), allyl bromide (0.27 mL, 3.08 mmol, 1.5 equiv.) and KI (catalytic amount) were added successively. The reaction was stirred 24 h at room temperature and concentrated under vacuo. The residue was diluted with water and extracted 3 times with DCM. The combined organic

[329] Giordano, O. S.; Pestchanker, M. J.; Guerreiro, E.; Saad, J. R.; Enriz, R. D.; Rodriguez, A. M.; Jauregui, E. A.; Guzman, J.; Maria, A. O. M.; Wendel, G. H. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (13), 2452–2458.
[330] Löser, R.; Frizler, M.; Schilling, K.; Gütschow, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (23), 4331–4334.
[331] Maetz, P.; Rodriguez, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (24), 4221–4222.
[332] Bergeron, R. J.; McManis, J. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (13), 3108–3111.

layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE) to afford the desired chiral aminonitrile.

Compound (*S*)-2.19a: *(S)-2-(allyl(methyl)amino)propanenitrile*



The compound **(*S*)-2.19a** was synthesized following the general procedure **2.E** with 18% yield (yellow oil).

The corresponding enantiomer **(*R*)-2.19a** was obtained following the same procedure starting from *D*-alanine in 22% yield.

Rf: 0.65 (Eluent: EtOAc/PE 3/7).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.77 (dddd, *J* = 17.3, 10.1, 7.4, 5.7 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J* = 10.1, 1.3 Hz, 1H), 3.76 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 13.4, 5.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

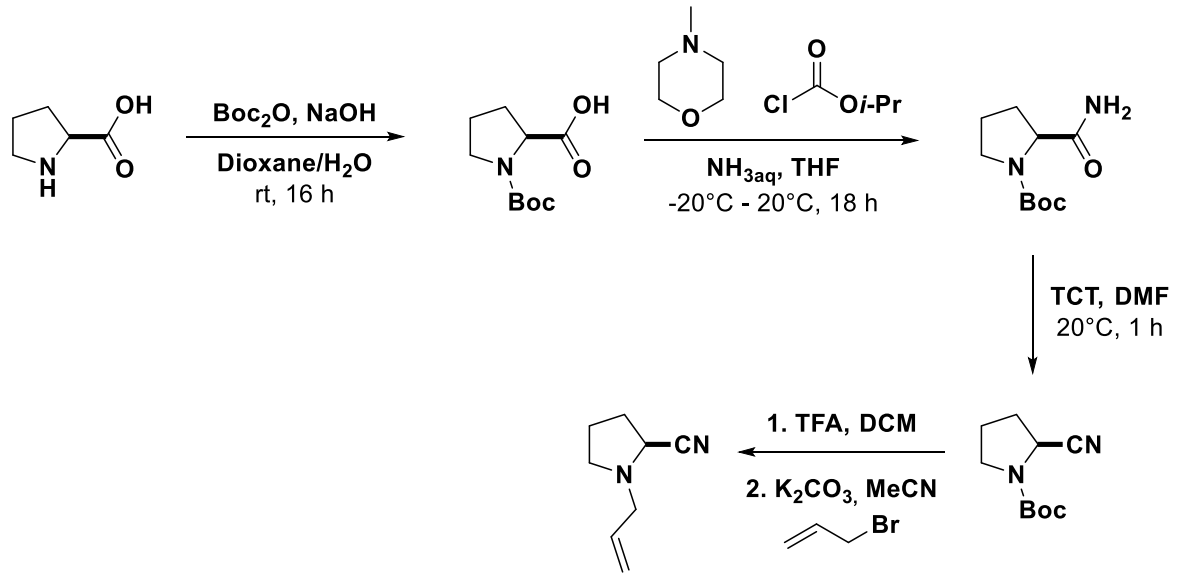
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 134.5 ($CH_{C=C}$), 119.1 ($CH_{2C=C}$), 117.6 (CN), 58.7 (CH_2), 50.8 (CH), 37.6 (CH_3), 17.8 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 125.1079, calc'd $C_7H_{13}N_2$ requires 125.1086.

$[\alpha]_D^{20}$ -45.1 (c = 0.11, $CHCl_3$).

HPLC analysis: (Chiralpak OD-H, Hexane/isopropanol 98/2, 1 mL/min, 20 °C, 215 nm) indicated >99% e.e., t_r (major) = 7.42 min, t_r (minor) = 8.49 min.

Chiral aminonitriles **2.19b** were synthetized following a multi-step synthesis:



General procedure **2.F**:

Proline (2.00 g, 17.4 mmol, 1.0 equiv.) was solubilized in 30 mL of H_2O/Dioxane (1/2; v/v) and NaOH (1.00 g, 26.1 mmol, 1.5 equiv.) and Boc_2O (5.70 g, 26.1 mmol, 1.5 equiv.) were added successively. After stirring overnight at room temperature, the reaction mixture was washed 2 times with petroleum ether. The aqueous layer was acidified with $KHSO_4$ until pH 2 and extracted 3 times with DCM. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. A white solid was obtained and used without purification.

The protected aminoacid (3.50 g, 16.5 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in tetrathydrofuran (30 mL) and cool down to -20 °C. *N*-methylmorpholine (1.80 mL, 16.5 mmol, 1.0 equiv.) and iso-butyle chloroformiate (1.60 mL, 16.5 mmol, 1.0 equiv.) were added dropwise successively at -20 °C. The mixture was stirred 15 min and aqueous ammoniaque (4.70 mL, 82.5 mmol, 5.0 equiv., 32%w) was added at -20 °C. The reaction medium was stirred at room temperature for 18 hours and hydrolized with 10% aqueous $KHSO_4$ until pH 2. The aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 and brine. Then the organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to obtain a white solid.

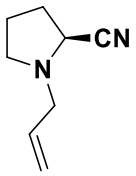
Trichlorotriazine (1.24 g, 6.7 mmol, 0.5 equiv.) was added in one portion to a solution of amide (2.84 g, 13.3 mmol, 1.0 equiv.) in 30 mL of DMF at room temperature. The mixture was stirred 1 hour at room temperature and hydrolized with water. The aqueous layer was extracted 4 times with EtOAc/Toluene (2/1). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to obtain the nitrile (colorless oil).

Boc-protecting group was removed in acidic medium. The carbamate (0.60 g, 3.0 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (30 mL) and trifluoroacetic acid (10 mL) was added dropwise at 0 °C. The

mixture was stirred 1 h at 0 °C and the solvents were evaporated under vacuo. The residue was precipitated with Et_2O to give the ammonium salt as a white solid.

The ammonium salt (0.62 g, 3.0 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in 15 mL of acetonitrile and K_2CO_3 (1.25 g, 9.0 mmol, 3.0 equiv.), allyl bromide (0.32 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) and KI (cat.) were added successively. After 24 h stirring at room temperature, the reaction was hydrolysed with water and extracted 3 times with DCM. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE) to give the chiral aminonitrile as an oil.

Compound (*S*)-2.19b: *(S)-1-allylpyrrolidine-2-carbonitrile*



The compound **(*S*)-2.19b** was synthesized following the general procedure **2.F** with 27% yield (yellow oil).

The corresponding enantiomer **(*R*)-2.19b** was obtained following the same procedure starting from *D*-proline in 23% yield.

Rf: 0.50 (Eluent: EtOAc/PE 2/8).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.85 (dddd, *J* = 17.2, 10.1, 7.3, 5.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 7.4, 2.8 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 13.3, 5.8 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.3, 7.3 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 9.5, 8.1, 4.5 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 16.7, 8.9 Hz, 1H), 2.26-2.04 (m, 2H), 2.04-1.79 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 134.4 ($CH_{C=C}$), 118.6 ($CH_{2C=C}$), 118.1 (CN), 55.5 (CH_2), 53.3 (CH), 51.3 (CH_2), 29.7 (CH_2), 22.0 (CH_2).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 137.1072, calc'd $C_8H_{13}N_2$ requires 137.1075.

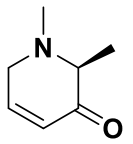
$[\alpha]_D^{20}$ -31.9 (c = 0.13, $CHCl_3$).

HPLC analysis: (Chiralpak OD-H, Hexane/isopropanol 97/3, 1 mL/min, 20 °C, 215 nm) indicated >98% e.e., t_r (major) = 15.2 min, t_r (minor) = 16.3 min.

General procedure **2.G**:

To a HF/SbF_5 mixture (2 mL, 22 mol% SbF_5) at -20 °C was added the chiral aminonitrile (0.3 mmol). The mixture was magnetically stirred at 0 °C for 2 h, then neutralized with water/ice/Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified over silica gel to obtain the chiral unsaturated piperidinone.

Compound (*S*)-2.20a: *(S)-1,2-dimethyl-1,6-dihydropyridin-3(2H)-one*



The compound **(*S*)-2.20a** (15 mg, 40%) was synthesized following the general procedure **2.G** starting from **(*S*)-2.19a** (36 mg, 0.30 mmol).

The corresponding (*R*)-enantiomer **(*R*)-2.20a** (9 mg, 26%) was synthesized following the general procedure **2.G** starting from **(*R*)-2.19a** (35 mg, 0.28 mmol).

Rf: 0.25 (Eluent: DCM/MeOH 98/2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.96 (dt, *J* = 10.1, 3.6 Hz, 1H), 6.07 (dt, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 3.45 (ddd, *J* = 19.3, 3.6, 2.0 Hz, 1H), 3.23 (dddd, *J* = 19.3, 3.6, 2.0, 1.6 Hz, 1H), 3.08 (qd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H).

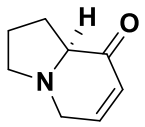
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 198.5 (CO), 147.2 ($CH_{C=C}$), 127.0 ($CH_{C=C}$), 65.0 (CH), 52.0 (CH_2), 41.8 (CH_3), 11.0 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 126.0912, calc'd $C_7H_{12}NO$ requires 126.0913.

$[\alpha]_D^{20}$ -25.6 (c = 0.10, $CHCl_3$).

HPLC analysis: (Chiralpak OD-H, Hexane/isopropanol 97/3, 1 mL/min, 20 °C, 215 nm) indicated >98% e.e., t_r (major) = 15.32 min, t_r (minor) = 17.13 min.

Compound (*S*)-2.20b: *(S)-1,2,3,8a-tetrahydroindolizin-8(5H)-one*



The compound **(*S*)-2.20b** (14 mg, 19%) was synthesized following the general procedure **2.G** starting from **(*S*)-2.19b** (75 mg, 0.55 mmol).

The corresponding (*R*)-enantiomer **(*R*)-2.20b** (12 mg, 20%) was synthesized following the general procedure **2.G** starting from **(*R*)-2.19b** (62 mg, 0.45 mmol).

Rf: 0.30 (Eluent: DCM/MeOH 98/2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.98 (ddd, *J* = 10.0, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 6.08 (ddd, *J* = 10.0, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 3.70 (ddd, *J* = 18.7, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.42 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 198.1 (CO), 147.8 ($CH_{C=C}$), 128.2 ($CH_{C=C}$), 68.2 (CH), 53.7 (CH_2), 51.7 (CH_2), 24.3 (CH_2), 21.1 (CH_2).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+H]^+$ 136.0757, calc'd $C_8H_{10}NO$ requires 136.0757.

$[\alpha]_D^{20}$ -22.4 (c = 0.14, $CHCl_3$).

HPLC analysis: (Chiralpak OD-H, Hexane/isopropanol 97/3, 1 mL/min, 20 °C, 215 nm) indicated >97% e.e., t_r (major) = 17.63 min, t_r (minor) = 18.56 min.

3.4. Mechanistic studies

3.4.1. Cristallisation and X-ray analysis

3.4.1.1. Synthesis of crystals

The ammonium and ammonium-nitrilium salts were obtained following a general procedure:

Initially the superacidic media HF/SbF_5 were prepared using a large excess of aHF. After homogenizing the reaction mixture at 10 °C, glycinonitrile hydrochloride was added under nitrogen atmosphere at -196 °C and then warmed up to -50 °C whilst the glycinonitrilium salts were formed. After removing the excess of aHF in vacuo over night at -78 °C, the salts **$[NH_3CH_2CN][SbF_6]$** and **$[NH_3CH_2CNH][SbF_6]_2$** were obtained in quantitative yield. All salts are air sensitive and stable up to -40 °C.

3.4.1.2. Crystal structure of $[NH_3CH_2CN][SbF_6]$

Monoprotonated glycinonitrile **$[NH_3CH_2CN][SbF_6]$** crystallizes in the monoclinic space group *P2(1)/c* with four formula units per unit cell. A view of the asymmetric unit is illustrated in Figure 74. Table 43 contains selected geometric parameters together with quantum chemically calculated data which are discussed later.

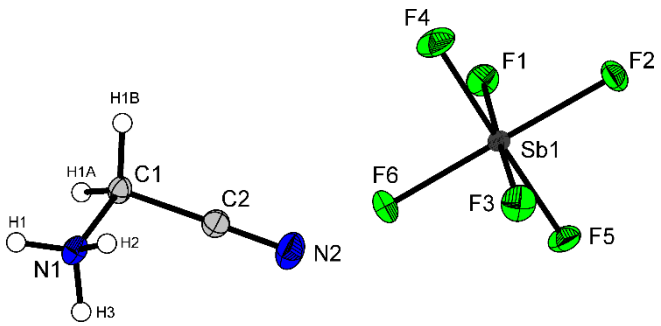


*Figure 74 : Asymmetric unit of **$[NH_3CH_2CN][SbF_6]$** (50% probability displacement ellipsoids)*

The bond lengths and angles in the $[NH_3CH_2CN]^+$ cation show no particularities and are comparable to $[NH_3CH_2CN]^+$ cations known in the literature.[333,334,335] The C-NH_3 bond length is 1.490(6) Å and in the regular range of a formal CN single bond (1.47 Å). The C-C bond distance is 1.460(6) Å and is slightly shorter than a formal single C-C bond (1.54 Å). The CN bond length is 1.141(6) Å and is therefore in the regular range of a formal CN triple bond (1.11 Å).[336]

[333] Han, M. T.; Zhang, Y. *Acta. Cryst. E* **2010**, *66* (8), o1941.
[334] Quan, J. *Acta. Cryst. E* **2012**, *68* (12), o3480.
[335] Wishkerman, S.; Bernstein, J. *CrystEngComm* **2006**, *8* (3), 245–249.
[336] Wiberg, N.; Holleman, A. F.; Wiberg, E. *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*; Walter De Gruyter: Berlin, **2007**; Vol. 102.

Table 43 : Selected experimental and calculated bond lengths (in Å) and angles (in deg) of ***[NH₃CH₂CN][SbF₆]*** *and selected experimental interatomic distances with estimated standard deviations in parantheses; Symmetry codes: i = x, 1+y, z; ii = 2−x, 1−y, −z; iii = 1−x, 1−y, −z.*

Bond length			
N1-C1	1.490(6)	N1-C1 $_{calc.}$ [a)]	1.506
C1-C2	1.459(6)	C1-C2 $_{calc.}$ [a)]	1.449
C2-N2	1.141(6)	C2-N2 $_{calc.}$ [a)]	1.148
Bond angles			
C2-C1-N1	110.3(4)	C2-C1-N1$_{calc.}$ [a)]	109.1
N2-C2-C1	179.3(5)	N2-C2-C1$_{calc.}$ [a)]	177.4
Interatomic distances			
N1-(H2)···F1*i*	2.846(5)	N1-(H3)···F5*ii*	2.896(5)
N1-(H2)···F2*iii*	2.941(5)		

a) Calculated at the PBE1PBE/6-311G++(3df,3pd) level of theory

The anion $[SbF_6]^-$ has regular Sb-F bond lengths between 1.865(3) and 1.881(2) Å which are in the regular range of typical Sb-F bond distances.[337,338,339] The ideal octahedral geometry of the $[SbF_6]^-$ anion is slightly distorted due to the Sb-F1 (1.872(3) Å), Sb-F2 (1.880(3) Å) and Sb-F5 (1.881(2) Å) bonds which are involved in the hydrogen bonds N1-(H2)···F1, N1-(H2)···F2 and N1-(H3)···F5. Cations and anions are connected *via* the hydrogen bonds N1-(H2)···F2 (2.941(5) Å) and N1-(H3)···F5 (2.896(5) Å) along the a axis which are of moderate strength.[311] A projection of the interionic contacts along the a axis of 3 is illustrated in Figure 75. The protons were found in the difference Fourier synthesis and were refined isotropically.

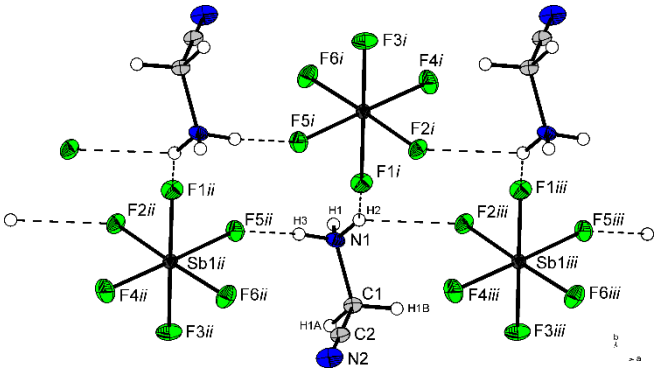


Figure 75 : Projection of the interionic contacts in the ***[NH₃CH₂CN][SbF₆]*** *crystal (50% probability displacement ellipsoids). Symmetry codes: i = x, 1+y, z; ii = 2−x, 1−y, −z; iii = 1−x, 1−y, −z.*

[337] Minkwitz, R.; Nowicki, G.; Preut, H. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1992**, *611* (5), 23–27.
[338] Minkwitz, R.; Preut, H.; Seifert, M.; Lamek, D. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **1993**, *48*, 1241–1247.
[339] Minkwitz, R.; Seelbinder, R.; Schöbel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (1), 111–114.

3.4.1.3. Crystal structure of $[NH_3CH_2CNH][SbF_6]_2 \cdot HF$

The salt of diprotonated glycinonitrile **$[NH_3CH_2CNH][SbF_6]_2 \cdot HF$** crystallizes in the orthorhombic space group *Pbca* with eight formula units per unit cell. A view of the asymmetric unit is illustrated in Figure 76. Table 44 contains selected geometric parameters. The bond lengths and angles of the dication $[NH_3CH_2CNH]^{2+}$ do not differ significantly from the bond lengths and angles of the monocation $[NH_3CH_2CN]^{+}$.

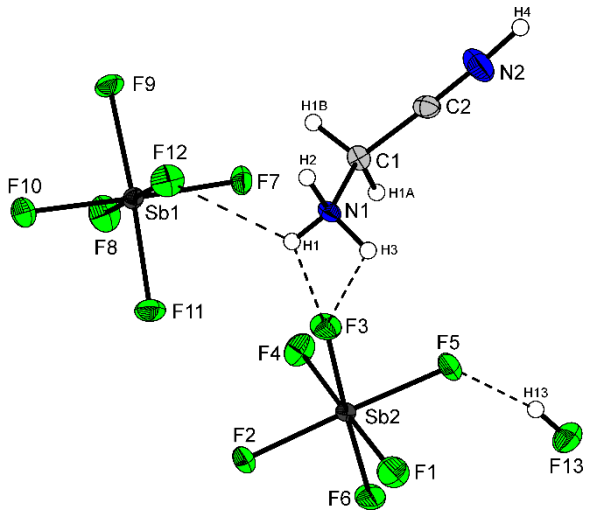


*Figure 76 : Asymmetric unit of **$[NH_3CH_2CNH][SbF_6]_2 \cdot HF$** (50% probability displacement ellipsoids).*

*Table 44 : Selected experimental and calculated bond lengths (in Å) and angles (in deg) of **$[NH_3CH_2CNH][SbF_6]_2 \cdot HF$** and selected experimental interatomic distances with estimated standard deviations in parantheses; Symmetry codes: i = 1/2−x, 1−y, 1/2+z; ii = −x, 1/2+y, 1/2−z; iii = 1/2+x, 3/2−y, −z; iv = x, 1+y, z; v = 1/2−x, 1/2+y, z; vi = −x, 1−y, z.*

Bond length			
N1-C1	1.486(6)	N1-C1 $_{calc.}$ [a)]	1.495
C1-C2	1.449(6)	C1-C2 $_{calc.}$ [a)]	1.464
C2-N2	1.120(6)	C2-N2 $_{calc.}$ [a)]	1.132
Bond angles			
C2-C1-N1	111.3(3)	C2-C1-N1$_{calc.}$ [a)]	114.1
N2-C2-C1	177.2(5	N2-C2-C1$_{calc.}$ [a)]	175.8
Interatomic distances			
N1-(H2)···F6*i*	2.809(5)	N1-(H3)···F2*v*	2.912(5)
N1-(H2)···F9*ii*	2.900(4)	F13-(H13)···F5	2.599(4)
N1-(H1)···F3	2.703(4)	F13-(H13)···F9*vi*	2.929(4)
N1-(H1)···F12	2.984(5)	N2-(H4)···F8*iv*	2.623(6)
N1-(H3)···F11*v*	2.812(4)	N2-(H4)···F1*iii*	2.680(5)

a) Calculated at the PBE1PBE/6-311G++(3df,3pd) level of theory.

The C-NH_3 bond length (1.486(5) Å) and the C-C bond length (1.449(6) Å) are comparable with the C-NH_3 bond length (1.490(6) Å) and the C-C bond length (1.459(6) Å) of the monocation $[NH_3CH_2CN]^+$. But the CN bond length in the dication (1.120(6) Å) is slightly shorter than in the monocation (1.141 Å). The slightly distorted anion $[SbF_6]^-$ has regular Sb-F bond lengths between 1.860(3) and 1.889(3) Å which are in the regular range of typical Sb-F bond distances.

In the crystal structure, the ions are connected by a three dimensional network of N···F and F···F hydrogen bonds. An image of the interionic contacts is illustrated in Figure 77. The cations and anions along the a axis are connected *via* the hydrogen bonds N1-(H3)···F11v (D-A: 2.812(4) Å) and N1-(H2)···F9ii (D-A: 2.900(4) Å), along the b axis *via* the hydrogen bonds N2-(H4)···F8iv (D-A: 2.623(6) Å) and N1-(H1)···F12 (D-A: 2.984(5) Å) and along the c axis *via* the hydrogen bonds N1-(H3)···2v (D-A: 2.921(5) Å) and N1-(H2)···F6i (D-A: 2.809(5) Å). All hydrogen bonds are of moderate strength.

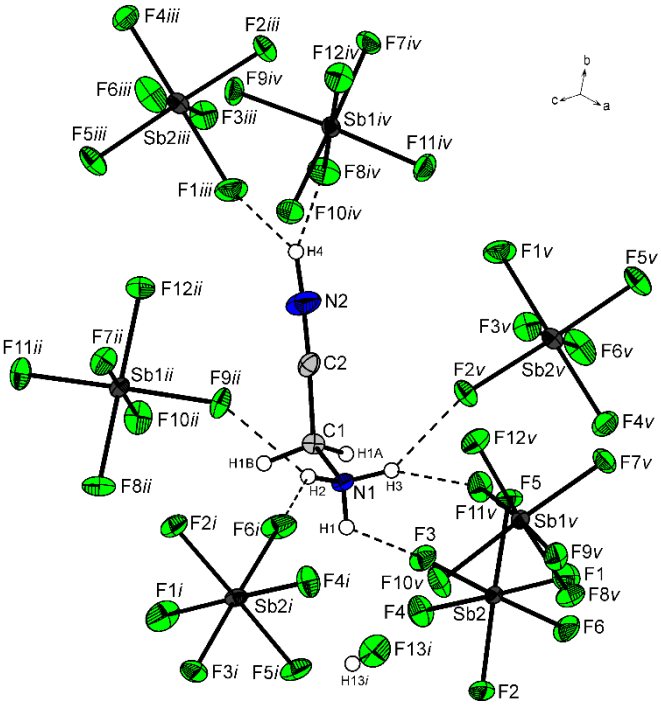


Figure 77 : Projection of the interionic contacts in the ***$[NH_3CH_2CNH][SbF_6]_2 \cdot HF$*** *crystal (50% probability displacement ellipsoids). Symmetry codes: i = 1/2−x, 1−y, 1/2+z; ii = −x, 1/2+y, 1/2−z; iii = 1/2+x, 3/2−y, −z; iv = x, 1+y, z; v = 1/2−x, 1/2+y, z.*

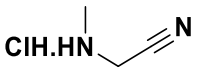
Table 45 : X-ray data and parameters of ***$[NH_3CH_2CN][SbF_6]$*** *and* ***$[NH_3CH_2CNH][SbF_6]_2 \cdot HF$****.*

	$[NH_3CH_2CN][SbF_6]$	***$[NH_3CH_2CNH][SbF_6]_2 \cdot HF$***
formula	$C_2H_5F_6N_2Sb$	$C_2H_7F_{13}N_2Sb_2$
M_r [g.mol^{-1}]	292.83	549.60
crystal size [mm^3]	0.19 x 0.16 x 0.09	0.49 x 0.23 x 0.18
crystal system	monoclinic	orthorhombic
space group	*P 21/c*	*Pbca*
a [Å]	7.7291(3)	14.8174(8)
b [Å]	9.3482(4)	10.5692(8)
c [Å]	10.1754(4)	15.6490(9)
α [deg]	90.0	90.0
β [deg]	97.481(4)	90.0
γ [deg]	90.0	90.0
V [Å^3]	728.95(5)	2450.8(3)
Z	4	8
ρ_{calcd}, [g.cm^{-3}]	2.668	2.979
μ(MoK$_\alpha$) [cm^{-1}]	0.71073	0.71073
μ [mm^{-1}]	3.838	4.562
F(000)	544	2016
T [K]	143(2)	143(2)
hkl range	-9:10;-12:6;-13:13	-19:20;-10:14;-15:21
refl. measured	3830	9231
refl. unique	1957	3287
R_{int}	0.0254	0.0329
parameters	112	192
R(F)/wR(F^2)[a] (all reflexions)	0.0379 / 0.0663	0.0397 / 0.0701
weighting scheme[b]	0.0140 / 1.7329	0.0313 / 2.6671
S (GoF)[c]	1.178	1.016
Residual density [e.Å^{-3}]	1.196 / -1.182	1.283 / -1.707
device type	Oxford XCalibur	Oxford XCalibur
solution	SHELXS-97	SHELXS-97
refinement	SHELXL-97	SHELXL-97
CCDC	-	-

a) [a] $R_1 = \Sigma||F_0|-|F_c||/\Sigma|F_0|$; [b] $wR_2 = [\Sigma[w(F_0^2-F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_0)^2]]^{1/2}$; $w = [\sigma_c^2(F_0^2)+(xP)^2+yP]^{-1}$; $P = (F_0^2+2F_c^2)/3$ [c] GoF = $\{\Sigma[w(F_o^2-F_c^2)^2]/(n-p)\}^{1/2}$ (n = number of reflections; p = total number of parameters).

3.4.2. *In situ* NMR analysis

Compound 2.5: *methylaminoacetonitrile hydrochloride*

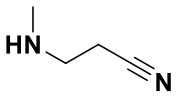


This compound was commercially available (CAS number: 25808-30-4).

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 2.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 118.8 (CN), 39.2 (CH_2), 35.3 (CH_3).

Compound 2.6: *3-(methylamino)propionitrile*

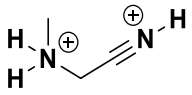


This compound was commercially available (CAS number: 693-05-0).

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 3.59 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 120.0 (CN), 48.1 (CH_2), 36.0 (CH_3), 18.5 (CH_2).

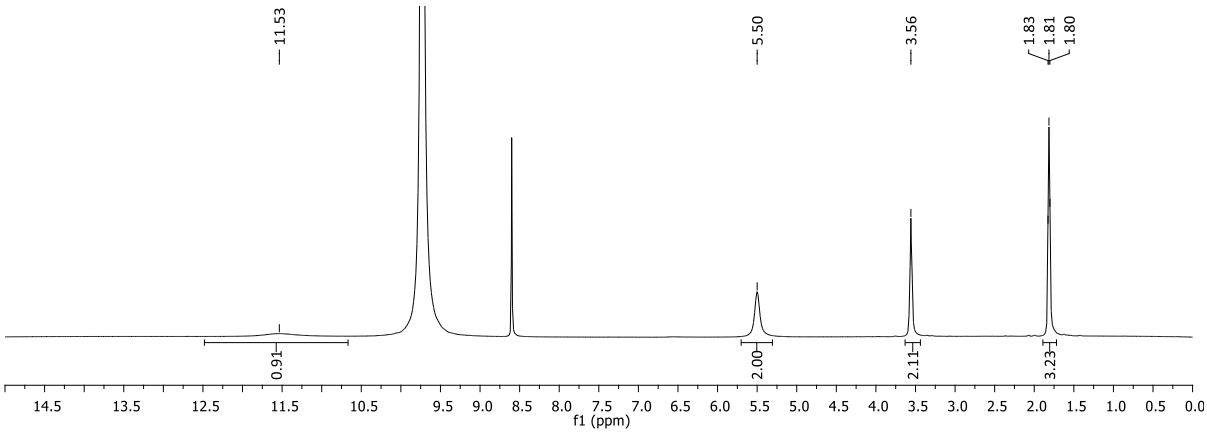
** Spectra of a solution of methylaminoacetonitrile **2.5** (100 mg, 1.3 mmol) in HF/SbF_5 (2 mL, 22 mol%) at -20 °C with acetone-d6 as external reference*



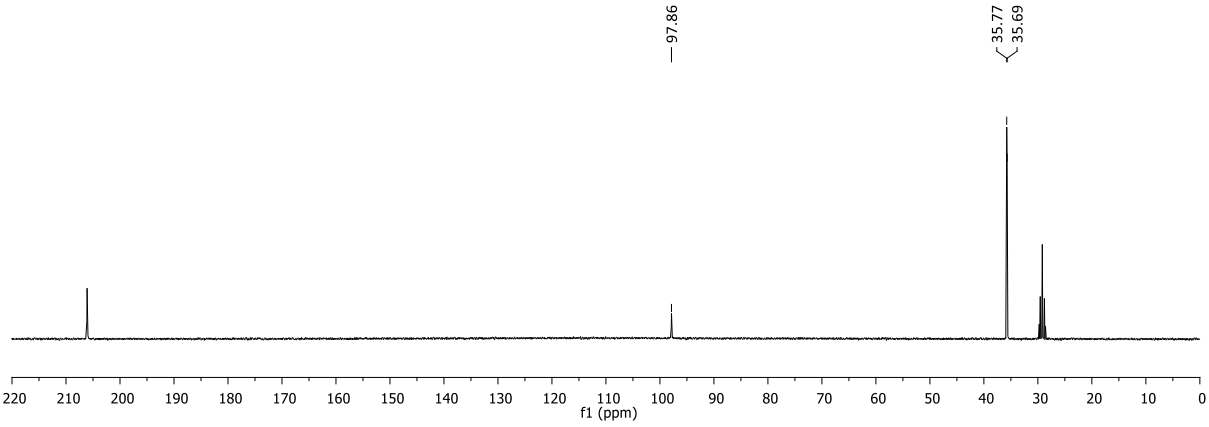
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 11.53 (sl, 1H, CNH^+), 5.50 (s, 2H, NH_2^+), 3.56 (s, 2H, CH_2), 1.81 (t, 3H, *J* = 4.8 Hz, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 97.9 (CN), 35.8 (CH_2), 35.7 (CH_3).

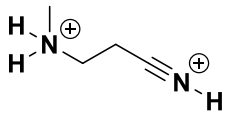
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*)



^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*)



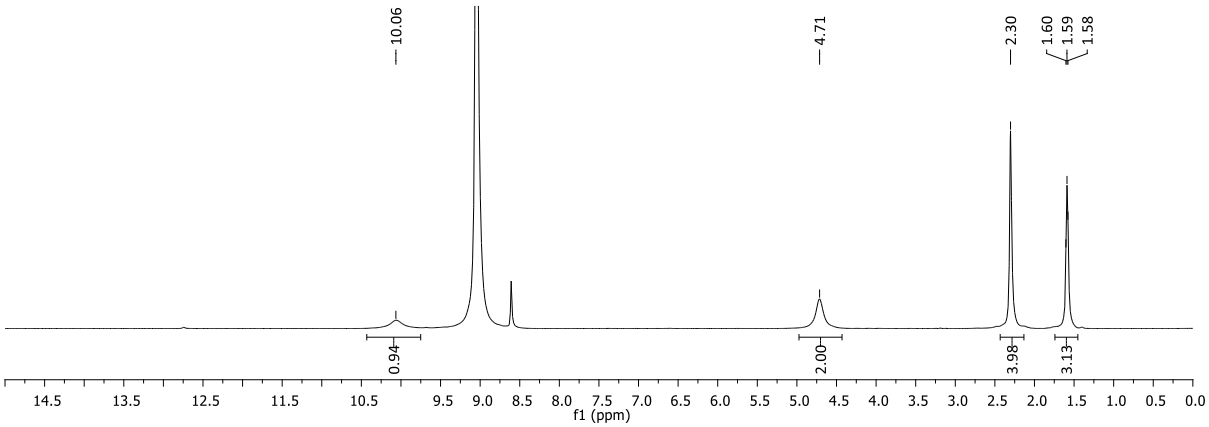
** Spectra of a solution of 3-(methylamino)propionitrile **2.6** (100 mg, 1.2 mmol) in HF/SbF_5 (2 mL, 22 mol%) at -20 °C with acetone-d6 as external reference*



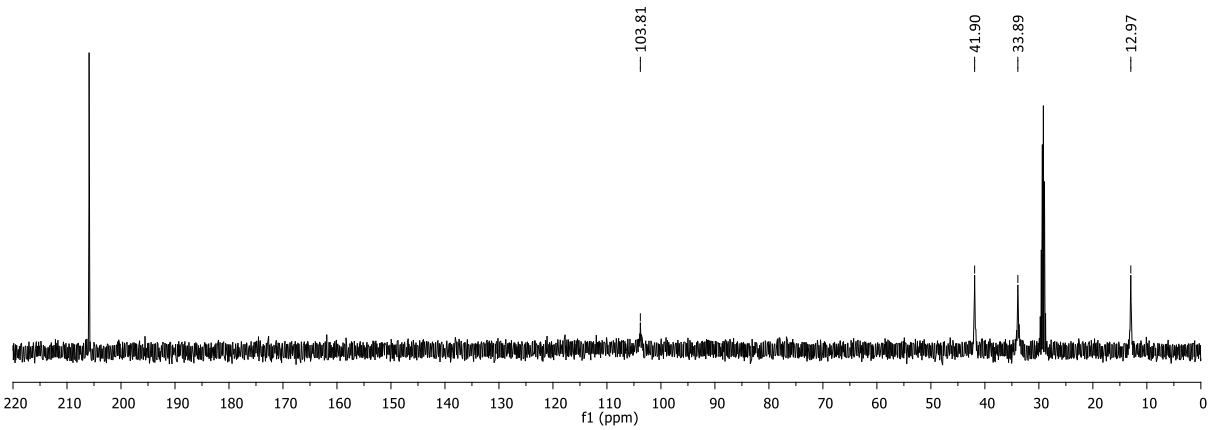
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 10.06 (sl, 1H, CNH^+), 4.71 (s, 2H, NH_2^+), 3.30 (s, 4H, 2 CH_2), 1.59 (t, 3H, *J* = 4.8 Hz, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 103.8 (CN), 41.9 (CH_2), 33.9 (CH_3), 13.0 (CH_2).

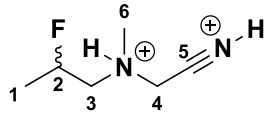
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*)



^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*)



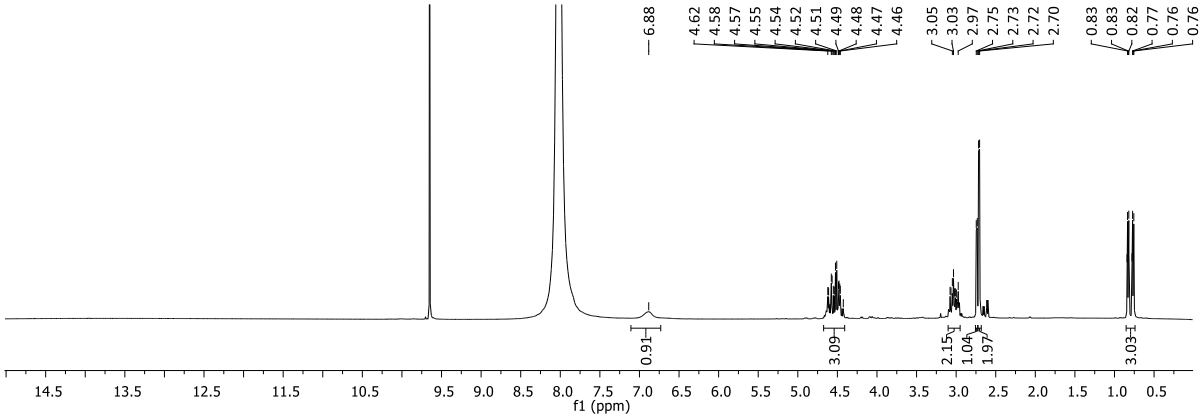
** Spectra of a solution of compound **2.1a** (80 mg, 0.7 mmol) in HF/SbF_5 (2 mL, 4 mol%) at -20 °C with acetone-d6 as external reference*



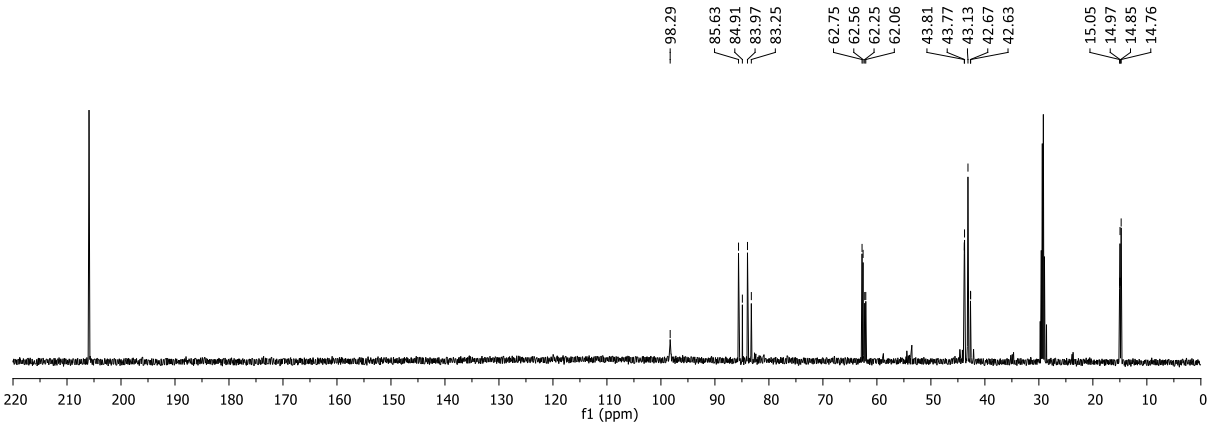
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 6.88 (sl, 1H, NH^+), 4.62-4.43 (m, 3H, H_2 et H_3), 3.03 (m, 2H, H_4), 2.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_6), 2.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, H_6), 0.80 (2 dd, *J* = 25.2, 6.4 Hz, 3H, H_1).

^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 98.3 (C_5), 84.8 (d, *J* = 167 Hz, C_2), 83.9 (d, *J* = 167 Hz, C_2), 62.6 (d, *J* = 20 Hz, C_3), 62.1 (d, *J* = 20 Hz, C_3), 43.8 (C_4), 43.1 (C_6), 15.0 (d, *J* = 21 Hz, C_1), 14.8 (d, *J* = 21 Hz, C_1).

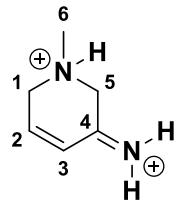
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*)



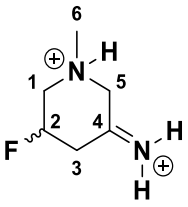
^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*)



** Spectrum of a solution of compound **2.1a** (85 mg, 0.7 mmol) in HF/SbF_5 (2 mL, 22 mol%) at 0 °C with acetone-d6 as external reference after 2 h at 0 °C*

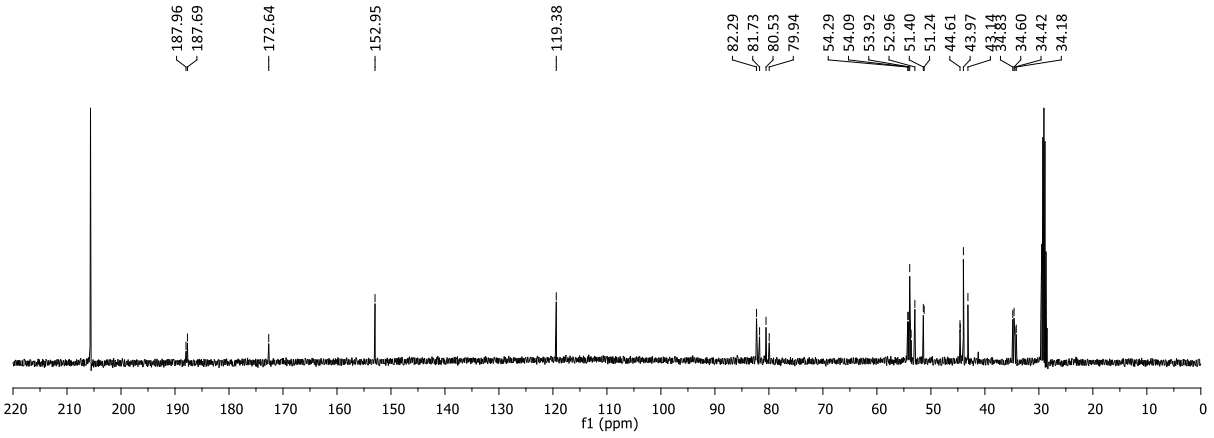


^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 172.6 (C_4), 153.0 (C_2), 119.4 (C_3), 53.9 (C_1), 53.0 (C_5), 44.0 (C_6).



^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*) δ (ppm) 188.0 (C_4), 187.7 (C_4), 81.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 176 Hz, C_2), 80.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 176 Hz, C_2), 54.2 (d, *J* = 19 Hz, C_1), 53.8 (d, *J* = 19 Hz, C_1), 53.3 (C_5), 44.6 (C_6), 43.1 (C_6), 34.7 (d, *J* = 23 Hz, C_3), 34.3 (d, *J* = 23 Hz, C_3).

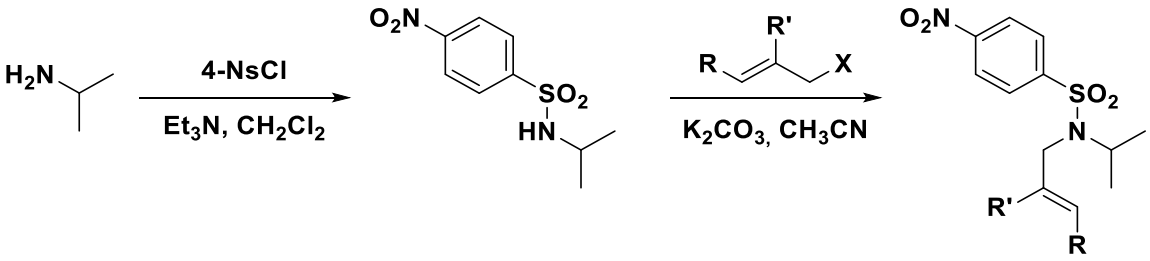
^{13}C NMR (101 MHz, Acetone-*d6*)



4. Chapitre 3 : Activation C-H par transfert d'hydrure et cyclisation en milieu superacide

4.1. Synthesis of starting materials

The sulfonamides were prepared following a two steps synthesis procedure:

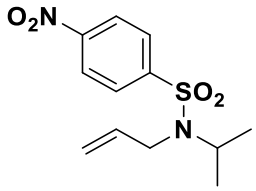


General procedure **3.A**:

Iso-propylamine (3 equiv.) was added slowly to a solution of sulfonyl chloride (1 equiv.) in dichloromethane at 0 °C. After stirring 30 min at room temperature, the medium was diluted with DCM and washed 3 times with an aqueous solution of HCl (1M). The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The obtained sulfonamide was used in the next step without purification.

The corresponding allyl (or propagyl) bromide (1.5 equiv.) was added to a solution of sulfonamide (1.0 equiv.) and K_2CO_3 (1.5 equiv.) in acetonitrile and the mixture was refluxed overnight. The reaction medium was filtered over a pad of celite and $MgSO_4$ with Et_2O and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/PE).

Compound 3.7a: *N-allyl-N-isopropyl-4-nitrobenzenesulfonamide*



The compound **3.7a** was synthesized following the general procedure **3.A** with 86% yield (1.22 g, yellow solid).

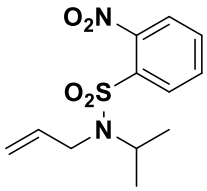
Rf: 0.70 (Eluent: EtOAc/PE 9/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.79 (ddt, *J* = 22.6, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 5.24 (ddd, *J* = 17.1, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (ddd, *J* = 10.2, 2.5, 1.3 Hz, 1H), 4.16 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (dt, *J* = 6.1, 1.4 Hz, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 149.7 (C_{aro}), 147.3 (C_{aro}), 135.6 (CH), 128.3 (CH_{aro}), 124.4 (CH_{aro}), 117.9 (CH_2), 50.5 (CH), 45.8 (CH_2), 21.4 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 307.0732, calc'd $C_{12}H_{16}N_2NaO_4S$ requires 307.0723.

Compound 3.7b: *N-allyl-N-isopropyl-2-nitrobenzenesulfonamide*



The compound **3.7b** was synthesized following the general procedure **3.A** with 94% yield (1.33 g, yellow solid).

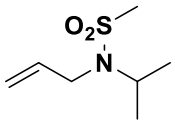
Rf: 0.70 (Eluent: EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.05 (dd, *J* = 6.6, 2.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.55 (m, 3H), 5.83 (ddt, *J* = 16.3, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 5.20 (ddd, *J* = 17.2, 2.8, 1.5 Hz, 1H), 5.08 (ddd, *J* = 10.2, 1.8, 1.3 Hz, 1H), 4.18 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (dt, *J* = 6.1, 1.5 Hz, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 148.1 (C_{aro}), 136.2 (CH), 134.4 (C_{aro}), 133.4 (CH_{aro}), 131.7 (CH_{aro}), 131.3 (CH_{aro}), 124.3 (CH_{aro}), 117.4 (CH_2), 50.5 (CH), 45.8 (CH_2), 21.5 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 307.0729, calc'd $C_{12}H_{16}N_2NaO_4S$ requires 307.0723.

Compound 3.7c: *N-allyl-N-isopropylmethanesulfonamide*



The compound **3.7c** was synthesized following the general procedure **3.A** with 60% yield (0.48 g, colorless oil).

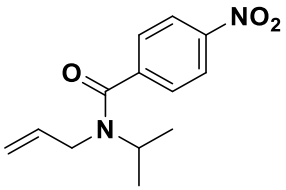
Rf: 0.60 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.86 (ddt, *J* = 11.3, 10.2, 6.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 10.1, 1.2 Hz, 1H), 4.10 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.85 (s 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 135.8 (CH), 117.8 (CH_2), 49.8 (CH), 45.4 (CH_2), 40.8 (CH_3), 21.7 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 200.0722, calc'd $C_7H_{15}NNaO_2S$ requires 200.0716.

Compound 3.7d: *N-allyl-N-isopropyl-4-nitrobenzamide*



The compound **3.7d** was synthesized following a two steps strategy.

Iso-propylamine (0.83 mL, 9.6 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise to a solution of 4-nitrobenzoyl chloride (1.48 g, 8.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry dichloromethane (20 mL) at 0 °C. Then, triethylamine (1.7 mL, 12.0 mmol, 1.5 equiv.) was added at 0 °C and the mixture was stirred 4 h at room temperature. The reaction medium was diluted with dichloromethane, washed 2 times with aqueous HCl (2M) and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuo to give the desired amide. This ompound was used in the next step without purification.

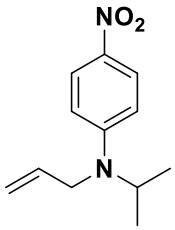
The amide (1.60 g, 7.7 mmol, 1.0 equiv.) was solubilized in dry DMF (20 mL) and NaH (60% in mineral oil) (0.37 g, 9.2 mmol, 1.2 equiv.) was added portionwise at 0 °C, and after 15 min, allyl bromide (0.80 mL, 9.2 mmol, 1.2 equiv.). The solution was stirred overnight at room temperature. The mixture was hydrolized with water and extracted with diethyl ether (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8 to 4/6) to give the amide **3.7d** (1.13 g, 55%) as a yellow oil.

Rf: 0.25 (Eluent: EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 10.1 Hz, 2H), 6.07 – 5.93 (m, 1H), 5.86 – 5.72 (m, 1H), 5.30 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.64 – 4.50 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.95 – 3.78 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 271.1061, calc'd $C_{13}H_{16}N_2NaO_3$ requires 271.1053.

Compound 3.7e: *N-allyl-N-isopropyl-4-nitroaniline*



The compound **3.7e** was synthesized following a two steps strategy.

4-nitroaniline (1.00 g, 7.2 mmol, 1.0 equiv.) and acetone (1.6 mL, 21.7 mmol, 3.0 equiv.) were mixed in 20 mL of 1,2-dichloroethane. Acetic acid glacial (0.83 mL, 14.5 mmol, 2.0 equiv.) and $NaBH(OAc)_3$

(1.84 g, 8.7 mmol, 1.2 equiv.) were added successively at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 24 h and hydrolized with an aqueous solution of NaOH 10%. The aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc, and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash column chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 3/7) to give 0.81 g (62%) of *N*-isopropyle-4-nitroaniline as a yellow solid.

N-isopropyle-4-nitroaniline (0.79 g, 4.4 mmol, 1.0 equiv.) was mixed with allyl bromide (0.42 mL, 4.8 mmol, 1.1 equiv.), K_2CO_3 (0.73 g, 5.3 mmol, 1.2 equiv.) and catalytic amount of KI in 15 mL of acetonitrile. Then, the mixture was refluxed overnight, and distilled water was added. The aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash column chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 2/8) to give 0.25 g (25%) of **3.7e** as an orange oil.

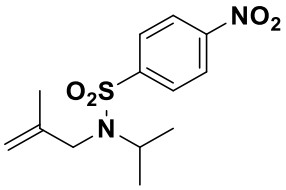
Rf: 0.50 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.09 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 5.85 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 4.3 Hz, 1H), 5.27 – 5.10 (m, 2H), 4.25 (dq, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 3.92 (dt, *J* = 4.1, 2.0 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 153.5 (C_{aro}), 136.8 (C_{aro}), 134.1 (CH), 126.2 (CH_{aro}), 116.6 (CH_2), 111.0 (CH_{aro}), 48.7 (CH), 46.5 (CH_2), 20.0 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 243.1112, calc'd $C_{12}H_{16}N_2NaO_2$ requires 243.1104.

Compound 3.7g: N-isopropyl-N-(2-methylallyl)-4-nitrobenzenesulfonamide



The compound **3.7g** was synthesized following the general procedure **3.A** with 96% yield (0.86g, yellow solid).

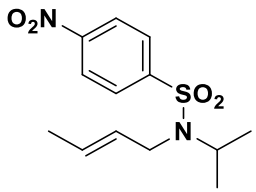
Rf: 0.80 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.11 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 149.9 (C_{aro}), 147.1 (C_{aro}), 142.3 ($C_{C=C}$), 128.3 (CH_{aro}), 124.4 (CH_{aro}), 113.9 (CH_2), 50.8 (CH), 49.6 (CH_2), 20.9 (CH_3), 20.0 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 321.0886, calc'd $C_{13}H_{18}N_2NaO_4S$ requires 321.0879.

Compound 3.7h: *(E)-N-(but-2-en-1-yl)-N-isopropyl-4-nitrobenzenesulfonamide*



The compound **3.7h** was synthesized following the general procedure **3.A** with 98% yield (0.89 g, yellow solid). It was obtained as a mixture of isomers observed by ^{1}H NMR (8/2).

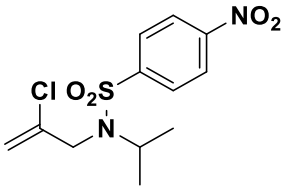
Rf: 0.75 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.66 (dq, *J* = 13.1, 6.5 Hz, 0.8H), 5.56 – 5.50 (m, 0.2H), 5.40 – 5.30 (m, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.4H), 3.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 1.6H), 1.69 (dd, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 0.6H), 1.65 (dd, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 2.4H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 149.8 (C_{aro}), 147.7 (C_{aro}), 129.6 ($CH_{C=C}$), 128.3 (CH_{aro}), 128.1 ($CH_{C=C}$), 124.3 (CH_{aro}), 50.4 (CH), 45.6 (CH_2), 21.5 (CH_3), 17.7 (CH_3).

HRMS-ESI^{+} (m/z): found $[M+Na]^{+}$ 321.0890, calc'd $C_{13}H_{18}N_2NaO_4S$ requires 321.0879.

Compound 3.7i: *N-(2-chloroallyl)-N-isopropyl-4-nitrobenzenesulfonamide*



The compound **3.7i** was synthesized following the general procedure **3.A** with 87% yield (0.83 g, yellow solid).

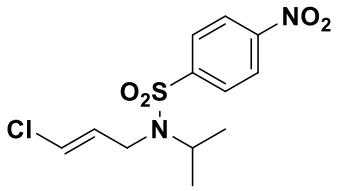
Rf: 0.60 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.53 (s, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 150.1 (C_{aro}), 146.7 (C_{aro}), 138.3 (CCl), 128.5 (CH_{aro}), 124.5 (CH_{aro}), 115.3 (CH_2), 51.0 (CH), 48.8 (CH_2), 21.1 (CH_3).

HRMS-ESI^{+} (m/z): found $[M+Na]^{+}$ 341.0339, calc'd $C_{12}H_{15}ClN_2NaO_4S$ requires 341.0333.

Compound 3.7j: *N-(3-chloroallyl)-N-isopropyl-4-nitrobenzenesulfonamide*



The compound **3.7j** was synthesized following the general procedure **3.A** with 93% yield (0.89 g, yellow solid). It was obtained as a mixture of isomers observed by ^{1}H NMR (1/1).

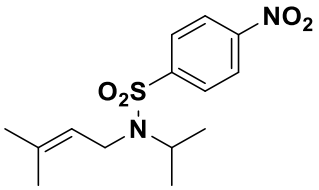
Rf: 0.65 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.11 (dt, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 13.3, 6.2 Hz, 1H), 4.21 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 6.1, 1.8 Hz, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 150.0 (C_{aro}), 146.8 (C_{aro}), 130.0 (CH), 128.2 (CH_{aro}), 124.6 (CH_{aro}), 119.7 (CH), 50.4 (CH), 39.7 (CH_2), 21.2 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 341.0340, calc'd $C_{12}H_{15}ClN_2NaO_4S$ requires 341.0333.

Compound 3.7k: *N-isopropyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide*



The compound **3.7k** was synthesized following the general procedure **3.A** with 56% yield (0.52 g, yellow solid).

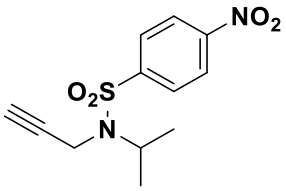
Rf: 0.85 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.03 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.17 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 149.8 (C_{aro}), 147.9 (C_{aro}), 135.2 ($C_{C=C}$), 128.2 (CH_{aro}), 124.3 (CH_{aro}), 121.8 ($CH_{C=C}$), 50.2 (CH), 41.1 (CH_2), 25.8 (CH_3), 21.5 (CH_3), 18.0 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 335.1049, calc'd $C_{14}H_{20}N_2NaO_4S$ requires 335.1036.

Compound 3.7l: *N-isopropyl-4-nitro-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide*



The compound **3.7l** was synthesized following the general procedure **3.A** with 90% yield (0.76 g, orange solid).

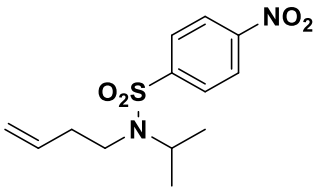
Rf: 0.50 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.18 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 150.0 (C_{aro}), 146.8 (C_{aro}), 128.8 (CH_{aro}), 124.2 (CH_{aro}), 79.5 ($C_{C\equiv C}$), 73.2 ($CH_{C\equiv C}$), 50.6 (CH), 31.6 (CH_2), 21.1 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 305.0576, calc'd $C_{12}H_{14}N_2NaO_4S$ requires 305.0567.

Compound 3.7m: *N-(but-3-en-1-yl)-N-isopropyl-4-nitrobenzenesulfonamide*



The compound **3.7m** was synthesized following the general procedure **3.A** with 33% yield (0.52 g, yellow solid).

Rf : 0.50 (Eluent : EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.75 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.8 Hz, 1H), 5.20 – 5.04 (m, 2H), 4.11 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 149.9 (C_{aro}), 147.2 (C_{aro}), 134.6 ($CH_{C=C}$), 128.3 (CH_{aro}), 124.5 (CH_{aro}), 117.4 ($CH_{2C=C}$), 50.3 (CH), 42.9 (CH_2), 36.4 (CH_2), 21.4 (CH_3).

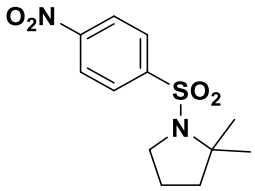
Mp: 65-66 °C

4.2. Superacidic reactions and products characterisation

General procedure **3.B**:

To a HF/SbF_5 mixture (3 mL, 12 mol% SbF_5) at 0 °C was added the sulfonamide (0.5 mmol). The mixture was magnetically stirred at 0 °C for 10 min, then neutralized with water/ice/Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified by flash chromatography over silica gel.

Compound 3.8a: *2,2-dimethyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidine*



The compound **3.8a** was obtained following the general procedure **3.B** with 60% yield (87 mg, white solid) after purification from the substrat **3.7a** (150 mg, 0.52 mmol).

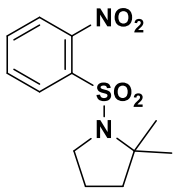
Rf: 0.35 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.93 – 1.75 (m, 4H), 1.46 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 149.7 (C_{aro}), 147.4 (C_{aro}), 128.3 (CH_{aro}), 124.3 (CH_{aro}), 66.1 (C), 49.8 (CH_2), 42.9 (CH_2), 28.3 (CH_3), 22.6 (CH_2).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 307.0731, calc'd $C_{12}H_{16}N_2NaO_4S$ requires 307.0723.

Compound 3.8b: *2,2-dimethyl-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidine*



The compound **3.8b** was obtained following the general procedure **3.B** with 64% yield (90 mg, white solid) after purification from the substrat **3.7b** (140 mg, 0.50 mmol).

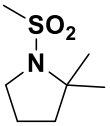
Rf: 0.30 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 3.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 4H), 1.42 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 148.5 (C_{aro}), 135.0 (C_{aro}), 133.3 (CH_{aro}), 131.5 (CH_{aro}), 130.3 (CH_{aro}), 123.9 (CH_{aro}), 66.3 (C), 50.0 (CH_2), 42.8 (CH_2), 27.7 (CH_3), 22.1 (CH_2).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 307.0734, calc'd $C_{12}H_{16}N_2NaO_4S$ requires 307.0723.

Compound 3.8c: *2,2-dimethyl-1-(methylsulfonyl)pyrrolidine*



The compound **3.8c** was obtained following the general procedure **3.B** with 51% yield (28 mg, colorless oil) after purification from the substrat **3.7c** (55 mg, 0.34 mmol).

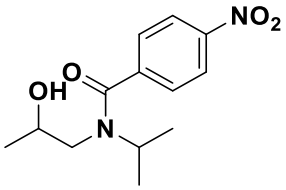
Rf: 0.25 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.90 – 1.81 (m, 4H), 1.44 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 64.4 (C), 49.5 (CH_2), 43.0 (CH_2), 39.6 (CH_3), 28.2 (CH_3), 22.5 (CH_2).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 200.0724, calc'd $C_7H_{15}NNaO_2S$ requires 200.0716.

Compound 3.10d: *N-(2-hydroxypropyl)-N-isopropyl-4-nitrobenzamide*



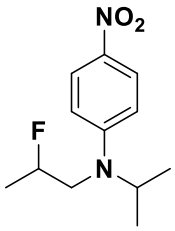
The compound **3.10d** was obtained following the general procedure **3.B** with 60% yield (92 mg, yellow oil) after purification from the substrat **3.7d** (125 mg, 0.50 mmol).

Rf: 0.30 (Eluent: DCM/MeOH 96/4)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.77 (hept, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 14.5, 1.8 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.10 (2d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172.0 (CO), 148.4 (C_{aro}), 142.8 (C_{aro}), 127.3 (CH_{aro}), 124.3 (CH_{aro}), 69.4 (COH), 51.2 (CH), 49.7 (CH_2), 22.0 (CH_3), 21.5 (CH_3), 21.0 (CH_3).

Compound 3.9e: *N-(2-fluoropropyl)-N-isopropyl-4-nitroaniline*



The compound **3.9e** was obtained following the general procedure **3.B** with 85% yield (65 mg, yellow solid) after purification from the substrat **3.7e** (70 mg, 0.34 mmol).

Rf: 0.50 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

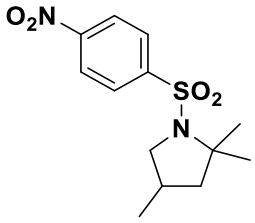
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.97 – 4.72 (m, 1H), 4.21 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.54 (td, *J* = 15.9, 8.2 Hz, 1H), 3.39 (ddd, *J* = 31.3, 16.3, 2.5 Hz, 1H), 1.42 (dd, *J* = 23.3, 6.3 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 153.5 (C_{aro}), 137.5 (C_{aro}), 126.2 (CH_{aro}), 111.7 (d, J_{C-F} = 1 Hz, CH_{aro}), 89.2 (d, J_{C-F} = 171 Hz, CHF), 49.9 (d, J_{C-F} = 23 Hz, CH_2), 49.7 (CH), 20.7 (CH_3), 20.0 (d, J_{C-F} = 3 Hz, CH_3), 19.0 (d, J_{C-F} = 23 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -175.6.

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 263.1172, calc'd $C_{12}H_{17}FN_2NaO_2$ requires 263.1166.

Compound 3.8g: *2,2,4-trimethyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidine*



The compound **3.8g** was obtained following the general procedure **3.B** with 57% yield (87 mg, white solid) after purification from the substrat **3.7g** (152 mg, 0.51 mmol).

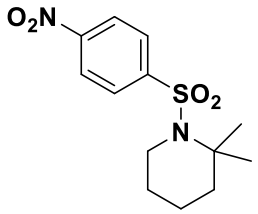
Rf: 0.75 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.69 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 9.7, 9.7 Hz, 1H), 2.44 – 2.22 (m, 1H), 1.91 (dd, *J* = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.40 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 149.7 (C_{aro}), 147.2 (C_{aro}), 128.3 (CH_{aro}), 124.3 (CH_{aro}), 66.9 (C), 56.4 (CH_2), 51.2 (CH_2), 30.6 (CH), 29.3 (CH_3), 28.5 (CH_3), 16.9 (CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 321.0894, calc'd $C_{13}H_{18}N_2NaO_4S$ requires 321.0879.

Compound 3.8h: *2,2-dimethyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)piperidine*



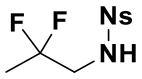
The compound **3.8h** was obtained following the general procedure **3.B** in mixture (2/1) with **3.8g** with a total yield of 47% (50 mg) after purification from the substrat **3.7h** (100 mg, 0.34 mmol).

Rf: 0.60 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.0 (dd, *J* = 6.1, 5.0 Hz, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 4H), 1.49 (dd, *J* = 6.6, 4.7 Hz, 2H), 1.33 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 149.5 (s), 147.3 (s), 128.1 (s), 124.3 (s), 58.8 (s), 44.1 (s), 41.2 (s), 26.5 (s), 26.2 (s), 20.4 (s).

Compound 3.11i: *N-(2,2-difluoropropyl)-4-nitrobenzenesulfonamide*



The compound **3.11i** was obtained following the general procedure **3.B** with 18% yield (18 mg, white solid) after purification from the substrat **3.7i** (112 mg, 0.35 mmol).

Rf: 0.25 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

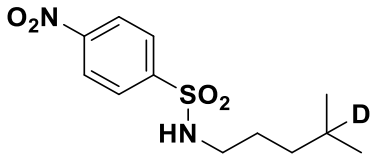
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.44 (td, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 2H), 1.63 (t, *J* = 18.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 150.3 (s), 146.0 (s), 128.4 (s), 124.6 (s), 121.3 (t, *J* = 240 Hz), 48.4 (t, *J* = 30 Hz), 21.4 (t, *J* = 26 Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -96.9.

HRMS-ESI^{-} (m/z): found $[M-H]^-$ 279.0254, calc'd $C_9H_9F_2N_2O_4S$ requires 279.0257.

Compound 3.12: *N-(4-methylpentyl-4-d)-4-nitrobenzenesulfonamide*



The compound **3.12** was obtained following the general procedure **3.B** with the addition of cyclohexane-d_{12} (0.07 mL, 0.6 mmol, 2.0 equiv) at the end of the reaction during 10 min at 0 °C, from the substrat **3.7a** (85 mg, 0.30 mmol). The deuterated product was obtained in mixture (4/1) with the corresponding hydrogenated compound with 71% yield (84 mg) after purification.

Rf: 0.75 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 13.3, 7.0 Hz, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.19 – 1.08 (m, 2H), 0.81 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 150.0 (C_{aro}), 146.0 (C_{aro}), 128.3 (CH_{aro}), 124.4 (CH_{aro}), 43.7 (CH_2), 35.4 (CH_2), 27.5 (CH_2), 27.1 (t, *J* = 19 Hz, CD), 22.2 (CH_3).

Bibliographie

[1] Hall, N. F.; Conant, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49* (12), 3047–3061.
[2] Gillespie, R. J.; Peel, T. E.; Robinson, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (20), 5083–5087.
[3] Hwang, J. P.; Surya Prakash, G. K.; Olah, G. A. *Tetrahedron* **2000**, *56* (37), 7199–7203.
[4] Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Molnar, A.; Sommer, J. *Superacid Chemistry*, 2nd ed.; John Wiley & Sons: New York, **2009**.
[5] Hammett, L. P.; Deyrup, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54* (7), 2721–2739.
[6] Gold, V.; Laali, K.; Morris, K. P.; Zdunek, L. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 769–771.
[7] Touiti, D.; Jost, R.; Sommer, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1793–1797.
[8] McLain, S. E.; Benmore, C. J.; Siewenie, J. E.; Urquidi, J.; Turner, J. F. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (15), 1952–1955.
[9] Culmann, J.-C.; Fauconet, M.; Jost, R.; Sommer, J. *New J. Chem.* **1999**, *23* (8), 863–867.
[10] Esteves, P. M.; Ramírez-Solís, A.; Mota, C. J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (11), 2672–2677.
[11] Olah, G. A.; Klumpp, D. A. *Superelectrophiles and Their Chemistry*, Ed.; Wiley: New York, 2008.
[12] Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32* (6), 767–922.
[13] Brouwer, D. M.; Kiffen, A. A. *Rec. Trav. Chim.* **1973**, *92* (6), 689–697.
[14] Olah, G. A.; Germain, A.; Lin, H. C.; Forsyth, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (10), 2928–2929.
[15] Olah, G. A.; Grant, J. L.; Spear, R. J.; Bollinger, J. M.; Serianz, A.; Sipos, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (9), 2501–2507.
[16] Olah, George. A.; Surya Prakash, G. K.; Rasul, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (9), 2907–2910.
[17] Sato, Y.; Yato, M.; Ohwada, T.; Saito, S.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (11), 3037–3043.
[18] Olah, G. A.; Reddy, V. P.; Rasul, G.; Surya Prakash, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (43), 9994–9998.
[19] Klumpp, D. A.; Aguirre, S. L.; Sanchez, G. V.; de Leon, S. J. *Org. Lett.* **2001**, *3* (17), 2781–2784.
[20] Klumpp, D. A.; Beauchamp, P. S.; Sanchez, G. V.; Aguirre, S.; de Leon, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (34), 5821–5823.
[21] Klumpp, D. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14* (7), 2004–2015.
[22] Zhang, Y.; Briski, J.; Zhang, Y.; Rendy, R.; Klumpp, D. A. *Org. Lett.* **2005**, *7* (12), 2505–2508.
[23] Lakhdar, S.; Tokuyasu, T.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (45), 8723–8726.
[24] Wang, Z.; Krogsgaard-Larsen, N.; Daniels, B.; Furkert, Daniel. P.; Brimble, M. A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (21), 10366–10375.
[25] Liu, F.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Zunino, F.; Thibaudeau, S. *Org. Lett.* **2010**, *12* (4), 868–871.
[26] Martin, A.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (17), 2967–2970.
[27] Martin-Mingot, A.; Compain, G.; Liu, F.; Jouannetaud, M.-P.; Bachmann, C.; Frapper, G.; Thibaudeau, S. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *134*, 56–62.
[28] Olah, G. A.; Rasul, G.; Yudin, A. K.; Burrichter, A.; Chistyakov, A. L.; Stankevich, I. V.; Akhrem, I. S.; Gambaryan, N. P.; Vol'pin, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (6), 1446–1451.
[29] Fahy, J.; Duflos, A.; Ribet, J.-P.; Jacquesy, J.-C.; Berrier, C.; Jouannetaud, M.-P.; Zunino, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (36), 8576–8577.
[30] Jacquesy, J.-C. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127* (11), 1484–1487.
[31] Szpera, R.; Moseley, D. F. J.; Smith, L. B.; Sterling, A. J.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14824–14848.
[32] O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 308–319.
[33] Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315–8359.
[34] Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (2), 422–518.
[35] Ojima, I. *Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology*; Wiley-Blackwell: Chichester, U.K, **2009**.
[36] Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68* (3), 441–451.
[37] Lide, D. R. *Handbook of Chemistry and Physics*, 86th ed.; CRC Press: New York, **2005**.
[38] Dean, J. A.; Lange, N. A. *Lange's Handbook of Chemistry*, 15th ed.; McGraw-Hill: New York, **1999**.

[39]Diana, G. D.; Rudewicz, P.; Pevear, D. C.; Nitz, T. J.; Aldous, S. C.; Aldous, D. J.; Robinson, D. T.; Draper, T.; Dutko, F. J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (8), 1355–1371.
[40]Banks, J. W.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; O'Hagan, D.; Rzepa, H. S.; Martin-Santamaria, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, No. 11, 2409–2411.
[41]Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (14), 5822–5880.
[42]Jiang, J.; Bunda, J. L.; Doss, G. A.; Chicchi, G. G.; Kurtz, M. M.; Tsao, K.-L. C.; Tong, X.; Zheng, S.; Upthagrove, A.; Samuel, K.; Tschirret-Guth, R.; Kumar, S.; Wheeldon, A.; Carlson, E. J.; Hargreaves, R.; Burns, D.; Hamill, T.; Ryan, C.; Krause, S. M.; Eng, W.; DeVita, R. J.; Mills, S. G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (9), 3039–3046.
[43]Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (2), 826–870.
[44]Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J.-D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (17), 9073–9174.
[45]Lectard, S.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (16), 2708–2732.
[46]Hintermann, L.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (23), 4359–4362.
[47]Hintermann, L.; Perseghini, M.; Togni, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7* (1), 1421–1435.
[48]Cochrane, N. A.; Nguyen, H.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (2), 628–631.
[49]Talbot, E. P. A.; Fernandes, T. de A.; McKenna, J. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (11), 4101–4104.
[50]Davis, F. A.; Zhou, P.; Murphy, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (25), 3971–3974.
[51]Liu, Z.; Shibata, N.; Takeuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (22), 7583–7587.
[52]Shibata, N.; Suzuki, E.; Takeuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (43), 10728–10729.
[53]Cahard, D.; Audouard, C.; Plaquevent, J.-C.; Roques, N. *Org. Lett.* **2000**, *2* (23), 3699–3701.
[54]Greedy, B.; Paris, J.-M.; Vidal, T.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (28), 3291–3294.
[55]Ishimaru, T.; Shibata, N.; Horikawa, T.; Yasuda, N.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (22), 4157–4161.
[56]Lozano, O.; Blessley, G.; Martinez del Campo, T.; Thompson, A. L.; Giuffredi, G. T.; Bettati, M.; Walker, M.; Borman, R.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (35), 8105–8109.
[57]Chen, Z.-M.; Yang, B.-M.; Chen, Z.-H.; Zhang, Q.-W.; Wang, M.; Tu, Y.-Q. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (41), 12950–12954.
[58]Wang, F.; Li, J.; Hu, Q.; Yang, X.; Wu, X.-Y.; He, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (17), 3607–3613.
[59]Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12), 5471–5569.
[60]Enders, D.; Hüttl, M. R. M. *Synlett* **2005**, *2005* (06), 991–993.
[61]Appayee, C.; Brenner-Moyer, S. E. *Org. Lett.* **2010**, *12* (15), 3356–3359.
[62]Fadeyi, O. O.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2009**, *11* (4), 943–946.
[63]Shunatona, H. P.; Früh, N.; Wang, Y.-M.; Rauniyar, V.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (30), 7724–7727.
[64]Pacheco, M. C.; Purser, S.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (6), 1943–1981.
[65]Kataoka, K.; Ode, Y.; Matsumoto, M.; Nokami, J. *Tetrahedron* **2006**, *62* (11), 2471–2483.
[66]Launay, G. G.; Slawin, A. M. Z.; O'Hagan, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6* (1), 41.
[67]Kishi, Y.; Inagi, S.; Fuchigami, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (1), 103–109.
[68]Bondalapati, S.; Reddy, U. C.; Kundu, D. S.; Saikia, A. K. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131* (3), 320–324.
[69]Kalow, J. A.; Doyle, A. G. *Tetrahedron* **2013**, *69* (27), 5702–5709.
[70]Katcher, M. H.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (49), 17402–17404.
[71]Flores, A.; Cots, E.; Bergès, J.; Muñiz, K. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (1), 2–25.
[72]Wang, Q.; Zhong, W.; Wei, X.; Ning, M.; Meng, X.; Li, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (43), 8566–8569.
[73]Kong, W.; Feige, P.; de Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (9), 2469–2473.
[74]Suzuki, S.; Kamo, T.; Fukushi, K.; Hiramatsu, T.; Tokunaga, E.; Dohi, T.; Kita, Y.; Shibata, N. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (7), 2754–2760.
[75]Mennie, K. M.; Banik, S. M.; Reichert, E. C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (14), 4797–4802.
[76]Molnár, I. G.; Gilmour, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (15), 5004–5007.
[77]Molnár, I. G.; Thiehoff, C.; Holland, M. C.; Gilmour, R. *ACS Catal.* **2016**, *6* (10), 7167–7173.

[78]Scheidt, F.; Schäfer, M.; Sarie, J. C.; Daniliuc, C. G.; Molloy, J. J.; Gilmour, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (50), 16431–16435.
[79]Banik, S. M.; Medley, J. W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (15), 5000–5003.
[80]Banik, S. M.; Medley, J. W.; Jacobsen, E. N. *Science* **2016**, *353* (6294), 51–54.
[81]Lu, Z.; Zeng, X.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (50), 18202–18205.
[82]Emer, E.; Pfeifer, L.; Brown, J. M.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (16), 4181–4185.
[83]Michelet, B.; Carreyre, H.; Lecornué, F.; Mingot, A.; Thibaudeau, S. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *214*, 68–79.
[84]Thibaudeau, S.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Karam, O.; Zunino, F. *Chem. Commun.* **2007**, 3198–3200.
[85]Vardelle, E.; Gamba-Sanchez, D.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Thibaudeau, S.; Marrot, J. *Chem. Commun.* **2008**, No. 12, 1473–1475.
[86]Vardelle, E.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Bachmann, C.; Marrot, J.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (16), 6025–6034.
[87]Sun, A.; Lankin, D. C.; Hardcastle, K.; Snyder, J. P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11* (5), 1579–1591.
[88]Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (2), 534–561.
[89]Prakash, G. K. S.; Rasul, G.; Liang, G.; Olah, G. A. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100* (39), 15805–15809.
[90]Rakhmankulov, D. L.; Akhmatdinov, R. T.; Kantor, E. A. *Russ. Chem. Rev.* **1984**, *53* (9), 888–899.
[91]Meerwein, H.; Hinz, G.; Hofmann, P.; Kroning, E.; Pfeil, E. *Journal f. Prakt. Chemie* **1937**, *147* (10–12), 257–285.
[92]Meerwein, H.; Hederich, V.; Wunderlich, K. *Arch. Pharm.* **1958**, *291* (11), 541–554.
[93]Ward, H. Roy.; Sherman, P. Dwight. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (16), 4222–4224.
[94]Ward, H. R.; Sherman, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (14), 3812–3817.
[95]Dimroth, K.; Mach, W. *Angew. Chem.* **1968**, *80* (12), 489–490.
[96]Rundel, W.; Besserer, K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (40), 4333–4334.
[97]Larsen, J. W.; Ewing, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (20), 5107–5111.
[98]Olah, G. A.; Halpern, Y.; Mo, Y. K.; Liang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (10), 3554–3561.
[99]Brouwer, D. M. *Rec. Trav. Chim.* **1969**, *88* (5), 530–544.
[100] Olah, G. A.; Calin, Mihai.; O'Brien, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (14), 3586–3590.
[101] Andrews, C. W.; Fraser-Reid, B.; Bowen, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (22), 8293–8298.
[102] Woods, R. J.; Andrews, C. W.; Bowen, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (3), 859–864.
[103] Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (1), 168–169.
[104] Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon Press, **1983**.
[105] Pindur, U.; Müller, J.; Flo, C.; Witzel, H. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16* (0), 75–87.
[106] McClelland, R. A.; Steenken, Steen. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (17), 5860–5866.
[107] Suga, S.; Suzuki, S.; Yamamoto, A.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (41), 10244–10245.
[108] Amyes, T. L.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (20), 7888–7900.
[109] Chamberland, S.; Ziller, J. W.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (15), 5322–5323.
[110] Childs, R. F.; Kostyk, M. D.; Lock, C. J. L.; Mahendran, M. *Can. J. Chem.* **1991**, *69* (12), 2024–2032.
[111] Beaulieu, N.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1980**, *58* (2), 164–167.
[112] Yang, M. T.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (2), 545–553.
[113] Watson, M. P.; Maity, P. *Synlett* **2012**, *23*, 1705–1708.
[114] Braun, M.; Kotter, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (4), 514–517.
[115] Moquist, P. N.; Kodama, T.; Schaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (39), 7096–7100.
[116] Maity, P.; Srinivas, H. D.; Watson, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (43), 17142–17145.
[117] Qian, B.; Qiao, C.; Xie, Y.; Huang, H. *ChemCatChem* **2015**, *7* (2), 250–253.
[118] Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (23), 7198–7199.
[119] Ford, D. D.; Lehnherr, D.; Kennedy, C. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (25), 7860–7863.
[120] Ford, D. D.; Lehnherr, D.; Kennedy, C. R.; Jacobsen, E. N. *ACS Catal.* **2016**, *6* (7), 4616–4620.
[121] Kennedy, C. R.; Lehnherr, D.; Rajapaksa, N. S.; Ford, D. D.; Park, Y.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (41), 13525–13528.

[122] Park, Y.; Harper, K. C.; Kuhl, N.; Kwan, E. E.; Liu, R. Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2017**, *355* (6321), 162–166.
[123] Čorić, I.; List, B. *Nature* **2012**, *483* (7389), 315–319.
[124] Khomutnyk, Y. Ya.; Argüelles, A. J.; Winschel, G. A.; Sun, Z.; Zimmerman, P. M.; Nagorny, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (1), 444–456.
[125] Lee, S.; Kaib, P. S. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (6), 2156–2159.
[126] Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330.
[127] Krasnova, L.; Wong, C.-H. *Annu. Rev. Biochem.* **2016**, *85* (1), 599–630.
[128] Adero, P. O.; Amarasekara, H.; Wen, P.; Bohé, L.; Crich, D. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (17), 8242–8284.
[129] Mühlthau, F.; Schuster, O.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (26), 9348–9349.
[130] Castelli, U. *Activation superélectrophile de composés organophosphorés insaturés et de composés azotés insaturés en milieu superacide*, Université de Poitiers: Poitiers, **2017**.
[131] Klumpp, D. A.; Rendy; Zhang, Y.; McElrea, A.; Gomez, A.; Dang, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (23), 8108–8110.
[132] Klumpp, D. A.; Rendy, R.; McElrea, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (42), 7959–7961.
[133] Olah, G. A. *Angew. Chem.* **1963**, *75* (16–17), 800.
[134] Olah, G. A. *A Life of Magic Chemistry: Autobiographical Reflections of a Nobel Prize Winner*, 1 edition.; Wiley-Interscience: New York, **2000**.
[135] Olah, G. A.; White, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (14), 3591–3594.
[136] Olah, G. A.; O'Brien, D. H.; White, A. Mallinson. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (22), 5694–5700.
[137] Olah, G. A.; Brydon, D. L.; Porter, R. D. *J. Org. Chem.* **1970**, *35* (2), 317–328.
[138] Compain, G.; Martin-Mingot, A.; Frapper, G.; Bachmann, C.; Jouannetaud, M.-P.; Thibaudeau, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (47), 5877.
[139] Métayer, B.; Compain, G.; Jouvin, K.; Martin-Mingot, A.; Bachmann, C.; Marrot, J.; Evano, G.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (7), 3397–3410.
[140] Terui, Y.; Tori, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, No. 2, 127–133.
[141] Martin, A.; Arda, A.; Désiré, J.; Martin-Mingot, A.; Probst, N.; Sinaÿ, P.; Jiménez-Barbero, J.; Thibaudeau, S.; Blériot, Y. *Nat. Chem.* **2016**, *8* (2), 186–191.
[142] Bogey, M.; Demuynck, C.; Destombes, J. L. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83* (7), 3703–3705.
[143] Amano, T.; Hashimoto, K.; Hirao, T. *J. Mol. Struc* **2006**, *795*, 190–193.
[144] Tachikawa, H.; Iyama, T.; Fukuzumi, T. *A&A* **2003**, *397* (1), 1–6.
[145] Klages, F.; Ruhnau, R.; Hauser, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *626* (1), 60–70.
[146] Peach, M. E.; Waddington, T. C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 600–605.
[147] Deno, N. C.; Gaugler, R. W.; Wisotsky, M. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31* (6), 1967–1968.
[148] Dijk, T. van; Slootweg, C.; Lammertsma, K. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 10134–10144.
[149] Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* **1980**, *36* (10), 1279–1300.
[150] Beckmann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19* (1), 988–993.
[151] Gregory, B. J.; Moodie, R. B.; Schofield, K. *J. Chem. Soc. B* **1970**, 338–346.
[152] Marziano, N. C.; Ronchin, L.; Tortato, C.; Tonon, O.; Bertani, R. *Int. J. Chem. Kinet.* **2004**, *36* (8), 417–426.
[153] Schmidt, K. F. *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1924**, *57* (4), 704–706.
[154] Ritter, J. J.; Minieri, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70* (12), 4045–4048.
[155] von Braun, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37* (3), 2812–2819.
[156] Bischler, Aug.; Napieralski, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26* (2), 1903–1908.
[157] Gattermann, L.; Berchelmann, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31* (2), 1765–1769.
[158] Hoesch, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48* (1), 1122–1133.
[159] Houben, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1926**, *59* (11), 2878–2891.
[160] Ugi, I. *Angew. Chem.* **1962**, *74* (1), 9–22.
[161] Klages, F.; Grill, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *594* (1), 21–32.
[162] Meerwein, H.; Laasch, P.; Mersch, R.; Spille, J. *Chem. Ber.* **1956**, *89* (2), 209–224.

[163] van Dijk, T.; Burck, S.; Rong, M. K.; Rosenthal, A. J.; Nieger, M.; Slootweg, J. C.; Lammertsma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (34), 9068–9071.
[164] Meerwein, H.; Laasch, P.; Mersch, R.; Spille, J. *Chem. Ber.* **1956**, *89* (2), 209–224.
[165] Meerwein, H.; Bodenbenner, K.; Borner, P.; Kunert, Fr.; Müller, K. W.; Sasse, H. J.; Schrodt, H.; Spille, J. *Angew. Chem.* **1955**, *67* (14–15), 374–380.
[166] Kabuß, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5* (7), 675–676.
[167] Copson, A. J.; Heaney, H.; Logun, A. A.; Sharma, R. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 315–316.
[168] Booth, B. L.; Jibodu, K. O.; Proença, M. F. J. R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1067–1073.
[169] Ahmed, M. G.; Alder, R. W.; James, G. H.; Sinnott, M. L.; Whiting, M. C. *Chem. Commun. (London)* **1968**, 1533–1534.
[170] Keese, R.; Berdat, F.; Macchi, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (5), 1965–1970.
[171] Henninger, J.; Polborn, K.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (11), 3569–3570.
[172] Janz, G. J.; Danyluk, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (15), 3846–3850.
[173] Janz, G. J.; Danyluk, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (15), 3850–3854.
[174] Janz, G. J.; Danyluk, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (15), 3854–3858.
[175] Klages, F.; Ruhnau, R.; Hauser, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *626* (1), 60–70.
[176] Peach, M. E.; Waddington, T. C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 600–605.
[177] Olah, G. A.; Kiovsky, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (17), 4666–4672.
[178] Dunkelberg, O.; Haas, A.; Klapdor, M. F.; Mootz, D.; Poll, W.; Appelman, E. H. *Chem. Ber.* **1994**, *127* (10), 1871–1875.
[179] Baxter, A. F.; Christe, K. O.; Haiges, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (48), 14535–14538.
[180] Dove, M. F. A.; Hallett, J. G. *J. Chem. Soc. A* **1969**, 2781–2787.
[181] Gillespie, R. J.; Hulme, R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 1261–1267.
[182] Goetz, N. R.; Axhausen, J. A. H.; Soltner, T.; Rotter, C.; Kornath, A. J. *ChemistrySelect* **2016**, *1* (17), 5517–5520.
[183] Haiges, R.; Baxter, A. F.; Goetz, N. R.; Axhausen, J. A.; Soltner, T.; Kornath, A.; Christe, K. O. *Dalton Trans.* **2016**, *45* (20), 8494–8499.
[184] Parra, V. G.; Madronero, R.; Vega, S. *Synthesis* **1977**, *1977* (5), 345–346.
[185] Fuks, R. *Tetrahedron* **1973**, *29* (14), 2153–2156.
[186] Moustafa, A. H.; Hitzler, M. G.; Lutz, M.; Jochims, J. C. *Tetrahedron* **1997**, *53* (2), 625–640.
[187] Petterson, R. C.; Bennett, J. T.; Lankin, D. C.; Lin, G. W.; Mykytka, J. P.; Troendle, T. G. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (13), 1841–1845.
[188] Rougeot, P. E.; Moskowitz, H.; Miocque, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (23), 2379–2382.
[189] Franckevičius, V.; Longbottom, D. A.; Turner, R. M.; Ley, S. V. *Synthesis* **2006**, No. 19, 3215–3223.
[190] Shaabani, A.; Maleki, A.; Mofakham, H.; Khavasi, H. R. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10* (2), 323–326.
[191] Váradi, A.; Palmer, T. C.; Notis, P. R.; Redel-Traub, G. N.; Afonin, D.; Subrath, J. J.; Pasternak, G. W.; Hu, C.; Sharma, I.; Majumdar, S. *Org. Lett.* **2014**, *16* (6), 1668–1671.
[192] Deyrup, J. A.; Killion, K. K. *J. Heterocyclic Chem.* **1972**, *9* (5), 1045–1048.
[193] Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1999**, *55* (33), 9947–9978.
[194] Lee, C. H.; Westling, M.; Livinghouse, T.; Williams, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089–4095.
[195] Luedtke, G.; Livinghouse, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2369–2371.
[196] Hughes, D. J.; Livinghouse, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2373–2374.
[197] Sato, Y.; Yato, M.; Ohwada, T.; Saito, S.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (11), 3037–3043.
[198] Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M. *Chem. Rev.* **1987**, *87* (4), 671–686.
[199] Raja, E. K.; Klumpp, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (40), 5170–5172.
[200] Klumpp, D. A.; Garza, M.; Sanchez, G. V.; Lau, S.; de Leon, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (26), 8997–9000.
[201] Nakamura, S.; Sugimoto, H.; Ohwada, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (11), 4219–4224.
[202] Kobayashi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (48), 6665–6667.

[203] Schneekloth, J. S.; Kim, Jr., Jimin; Sorensen, E. J. *Tetrahedron* **2009**, *65* (16), 3096–3101.
[204] Kim, J.; Schneekloth, J. S.; Sorensen, E. J. *Chem. Sci.* **2012**, *3* (9), 2849.
[205] Gridnev, I. D.; Gridneva, N. A. *Russ. Chem. Rev.* **1995**, *64* (11), 1021.
[206] Vanjari, R.; Dutta, S.; Gogoi, M. P.; Gandon, V.; Sahoo, A. K. *Org. Lett.* **2018**, *20* (24), 8077–8081.
[207] Turner, O. J.; Murphy, J. A.; Hirst, D. J.; Talbot, E. P. A. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (70), 18658–18662.
[208] Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75* (1), 27–45.
[209] Otto, N.; Opatz, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (41), 13064–13077.
[210] Enders, D.; Shilvock, J. P. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29* (5), 359–373.
[211] Opatz, T. *Synthesis* **2009**, *0* (12), 1941–1959.
[212] Albright, J. D. *Tetrahedron* **1983**, *39* (20), 3207–3233.
[213] Bruylants, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1924**, *33*, 467–478.
[214] Bruylants, P.; Mathds, L. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1926**, *35*, 139.
[215] Ahlbrecht, H.; Dollinger, H. *Synthesis* **1985**, 743–748.
[216] Dave, K. G.; Shishoo, C. J.; Devani, M. B.; Kalyanaraman, R.; Ananthan, S.; Ullas, G. V.; Bhadti, V. S. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17* (7), 1497–1500.
[217] Harcourt, D. N.; Waigh, R. D. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 967–970.
[218] Waigh, R. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1164–1165.
[219] Euerby, M. R.; Waigh, R. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 127–128.
[220] Raja, E. K.; Klumpp, D. A. *Tetrahedron* **2011**, *67* (25), 4494–4497.
[221] Jespersen, T. M.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33* (17), 1778–1779.
[222] Hill, T.; Tropak, M. B.; Mahuran, D.; Withers, S. G. *ChemBioChem* **2011**, *12* (14), 2151–2154.
[223] Deno, N. C.; Gaugler, R. W.; Wisotsky, M. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31* (6), 1967–1968.
[224] Olah, G. A.; Kiovsky, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (17), 4666–4672.
[225] Zhu, X.; Tian, C.; Mahurin, S. M.; Chai, S.-H.; Wang, C.; Brown, S.; Veith, G. M.; Luo, H.; Liu, H.; Dai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (25), 10478–10484.
[226] Bagno, A.; Bujnicki, B.; Bertrand, S.; Comuzzi, C.; Dorigo, F.; Janvier, P.; Scorrano, G. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5* (2), 523–536.
[227] Liu, F.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Bachmann, C.; Frapper, G.; Zunino, F.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (5), 1460–1463.
[228] Olah, G. A.; Beal, D. A.; Westerman, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (10), 3387–3389.
[229] Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Rasul, G. *PNAS* **2013**, *110* (21), 8427–8430.
[230] O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17* (5), 435–446.
[231] Deska, J.; Thiel, D.; Gianolio, E. *Synthesis* **2015**, *47* (22), 3435–3450.
[232] Achmatowicz, O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1971**, *27* (10), 1973–1996.
[233] Lefebvre, Y. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13* (2), 133–136.
[234] van der Pijl, F.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4811–4829.
[235] Clauson-Kaas, N.; Elming, N.; Tyle, Z.; Caglieris, A. *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 1–8.
[236] Ciufolini, M. A.; Wood, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (42), 5085–5088.
[237] Zhou, W.-S.; Lu, Z.-H.; Wang, Z.-M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (11), 1467–1470.
[238] Wijdeven, M. A.; Willemsen, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010* (15), 2831–2844.
[239] Ciufolini, M. A.; Hermann, C. W.; Whitmire, K. H.; Byrne, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (9), 3473–3475.
[240] Koriyama, Y.; Nozawa, A.; Hayakawa, R.; Shimizu, M. *Tetrahedron* **2002**, *58* (47), 9621–9628.
[241] Zhou, W.-S.; Lu, Z.-H.; Xu, Y.-M.; Liao, L.-X.; Wang, Z.-M. *Tetrahedron* **1999**, *55* (41), 11959–11983.
[242] Haukaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3* (3), 401–404.
[243] Donohoe, T. J.; Fishlock, L. P.; Basutto, J. A.; Bower, J. F.; Procopiou, P. A.; Thompson, A. L. *Chem. Commun.* **2009**, 3008–3010.

[244] Yoshida, K.; Kawagoe, F.; Hayashi, K.; Horiuchi, S.; Imamoto, T.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2009**, *11* (3), 515–518.
[245] Taillier, C.; Hameury, T.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2007**, *63* (21), 4472–4490.
[246] Compain, P.; Hazelard, D. In *Synthesis of Heterocycles by Metathesis Reactions*; Prunet, J., Ed.; Switzerland, **2014**; Vol. 47, pp 111–154.
[247] Fürstner, A.; Ackerstaff, J. *Chem. Commun.* **2008**, 2870–2872.
[248] Smith, N. D.; Hayashida, J.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, *7* (20), 4309–4312.
[249] Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (31), 7596–7597.
[250] Liu, H.; Wang, L.; Tong, X. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (44), 12206–12208.
[251] Ishida, N.; Yuhki, T.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (15), 3898–3901.
[252] Ho, K. Y. T.; Aïssa, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (12), 3486–3489.
[253] Kumar, P.; Louie, J. *Org. Lett.* **2012**, *14* (8), 2026–2029.
[254] Abrams, D. J.; Provencher, P. A.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (23), 8925–8967.
[255] Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312* (5770), 67–72.
[256] Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391–393.
[257] Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (3), 1780–1824.
[258] Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (4), 2192–2452.
[259] Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (13), 9016–9085.
[260] Taniguchi, T. *Synthesis* **2017**, *49* (16), 3511–3534.
[261] Čeković, Ž. *Tetrahedron* **2003**, *59* (41), 8073–8090.
[262] Stateman, L.; Nakafuku, K.; Nagib, D. *Synthesis* **2018**, *50* (08), 1569–1586.
[263] de Armas, P.; Carrau, R.; Concepción, J. I.; Francisco, C. G.; Hernández, R.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (20), 2493–2496.
[264] Paz, N. R.; Rodríguez-Sosa, D.; Valdés, H.; Marticorena, R.; Melián, D.; Copano, M. B.; González, C. C.; Herrera, A. J. *Org. Lett.* **2015**, *17* (10), 2370–2373.
[265] Martínez, C.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (28), 8287–8291.
[266] Wappes, E. A.; Fosu, S. C.; Chopko, T. C.; Nagib, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (34), 9974–9978.
[267] Kim, S.; Yeon, K. M.; Yoon, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (22), 3919–3922.
[268] Lu, H.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (52), 10192–10196.
[269] Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *Science* **2013**, *340* (6132), 591–595.
[270] Nikishin, G. I.; Troyansky, E. I.; Lazareva, M. I. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (31), 3743–3744.
[271] Qin, Q.; Yu, S. *Org. Lett.* **2015**, *17* (8), 1894–1897.
[272] Reddy, L. R.; Reddy, B. V. S.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2006**, *8* (13), 2819–2821.
[273] Groendyke, B. J.; AbuSalim, D. I.; Cook, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (39), 12771–12774.
[274] Liu, T.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (18), 5871–5874.
[275] Pinnow, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28* (3), 3039–3045.
[276] Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1972**, *14*, 211–278.
[277] Mátyus, P.; Éliás, O.; Tapolcsányi, P.; Polonka-Bálint, Á.; Halász-Dajka, B. *Synthesis* **2006**, *2006* (16), 2625–2639.
[278] Peng, B.; Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (40), 13274–13287.
[279] Wang, M. *ChemCatChem* **2013**, *5* (6), 1291–1293.
[280] Reinhoudt, D. N.; Visser, G. W.; Verboom, W.; Benders, P. H.; Pennings, M. L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (14), 4775–4781.
[281] Boeck, B. D.; Jiang, S.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Tetrahedron* **1994**, *50* (24), 7075–7092.
[282] Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Visser, R.; Harkema, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (2), 269–276.
[283] Zhang, C.; De, C. K.; Mal, R.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (2), 416–417.
[284] Mori, K.; Sueoka, S.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (8), 2424–2426.
[285] Mori, K.; Kurihara, K.; Yabe, S.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (10), 3744–3747.

[286] Mao, H.; Xu, R.; Wan, J.; Jiang, Z.; Sun, C.; Pan, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (45), 13352–13355.
[287] Shao, B.; Bagdasarian, A. L.; Popov, S.; Nelson, H. M. *Science* **2017**, *355* (6332), 1403–1407.
[288] Popov, S.; Shao, B.; Bagdasarian, A. L.; Benton, T. R.; Zou, L.; Yang, Z.; Houk, K. N.; Nelson, H. M. *Science* **2018**, *361* (6400), 381–387.
[289] Laughlin, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (17), 4268–4271.
[290] Menger, F. M.; Mandell, Leon. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (17), 4424–4426.
[291] Liu, F.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Karam, O.; Thibaudeau, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (22), 4789.
[292] Zhang, J.; Chen, Z.-X.; Du, T.; Li, B.; Gu, Y.; Tian, S.-K. *Org. Lett.* **2016**, *18* (19), 4872–4875.
[293] Hassner, A.; Maurya, R.; Friedman, O.; Gottlieb, H. E.; Padwa, A.; Austin, D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (17), 4539–4546.
[294] Zhang, J.; Chen, Z.-X.; Du, T.; Li, B.; Gu, Y.; Tian, S.-K. *Org. Lett.* **2016**, *18* (19), 4872–4875.
[295] Everett, R. K.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (18), 9041–9056.
[296] Musacchio, A. J.; Nguyen, L. Q.; Beard, G. H.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (35), 12217–12220.
[297] Wang, X.; Li, J.; Yuan, T.; You, B.; Xie, G.; Lv, X. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (16), 8984–8994.
[298] *CrysAlisRED, Version 1.171.35.11 (release 16–05–2011 CrysAlis 171.NET)*; Oxford Diffraction Ltd, **2011**.
[299] Sheldrick, G. *SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution*; University of Göttingen, Germany, **1997**.
[300] Sheldrick, G. *SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structures*; University of Göttingen, Germany, **1997**.
[301] Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32* (4), 837–838.
[302] Spek, A.; PLATON. *A Multipurpose Crystallographic Tool*; Utrecht University, Netherlands, **1999**.
[303] *SCALE3 ABSPACK – An Oxford Diffraction program*; Oxford Diffraction Ltd, **2005**.
[304] Wiberg, N.; Holleman, A. F. *Grundlagen Und Hauptgruppenelemente: Band 1: Grundlagen Und Hauptgruppenelemente*, 103rd ed.; de Gruyter: Berlin ; Boston, **2016**; Vol. 1.
[305] Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, No. 12, S1–S19.
[306] Vilela, S. M. F.; Almeida Paz, F. A.; Tomé, J. P. C.; Zea Bermudez, V. de; Cavaleiro, J. a. S.; Rocha, J. *Acta Cryst E* **2009**, *65* (8), o1970.
[307] Lehmann, J. F.; Schrobilgen, G. J.; Christe, K. O.; Kornath, A.; Suontamo, R. J. *Inorg. Chem.* **2004**, *43* (22), 6905–6921.
[308] McKee, D. E.; Zalkin, A.; Bartlett, N. *Inorg. Chem.* **1973**, *12* (8), 1713–1717.
[309] Elliott, H. St. A.; Lehmann, J. F.; Mercier, H. P. A.; Jenkins, H. D. B.; Schrobilgen, G. J. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (18), 8504–8523.
[310] Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68* (3), 441–451.
[311] Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (1), 48–76.
[312] Peed, J.; Periñán Domínguez, I.; Davies, I. R.; Cheeseman, M.; Taylor, J. E.; Kociok-Köhn, G.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2011**, *13* (14), 3592–3595.
[313] Childs, R. F.; Kostyk, M. D.; Lock, C. J. L.; Mahendran, M. *Can. J. Chem.* **1991**, *69* (12), 2024–2032.
[314] Song, J.-L.; Chen, W.-J.; Chu, K.-B.; Zhou, Y.-H. *Dalton Trans.* **2018**, *47* (41), 14497–14502.
[315] Leitz, D.; Hopfinger, M.; Stierstorfer, K.; Morgenstern, Y.; Axhausen, J.; Kornath, A. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2017**, *643* (19), 1202–1207.
[316] Mazej, Z.; Goreshnik, E. A. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2015**, *641* (7), 1216–1219.
[317] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Caricato, M.; Hratchian, H. P.; Li, X.; Barone, V.; Bloino, J.; Zheng, G.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Petersson, G. A.; Scuseria, G. E.; Schlegel, H. B.; Nakatsuji, H.; Izmaylov, A. F.; Martin, R. L.; Sonnenberg, J. L.; Peralta, J. E.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Robb, M. A.; Mennucci, B.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Rendell, A.; Gomperts, R.; Zakrzewski, V. G.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota,

K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Raghavachari, K.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian, Inc.*; Wallingford, CT, **2009**.

[318] Delatouche, R.; Mondon, M.; Gil, A.; Frapper, G.; Bachmann, C.; Bertrand, P. *Tetrahedron* **2011**, *67* (2), 401–407.

[319] Métayer, B.; Compain, G.; Jouvin, K.; Martin-Mingot, A.; Bachmann, C.; Marrot, J.; Evano, G.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (7), 3397–3410.

[320] Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (8), 2999–3094.

[321] Cole, R. H. *J. Chem. Phys.* **1973**, *59* (3), 1545–1546.

[322] Vrček, V.; Kronja, O.; Siehl, H.-U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, No. 7, 1317–1322.

[323] Ban, Y.-L.; Dai, J.-L.; Jin, X.-L.; Zhang, Q.-B.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (65), 9701–9704.

[324] Kirino, O.; Oshita, H.; Oishi, T.; Kato, T. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44* (1), 25–30.

[325] Nakao, Y.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (29), 10024–10026.

[326] Zhou, M.-G.; Dai, R.-H.; Tian, S.-K. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (47), 6036–6039.

[327] Adolph, C. M.; Werth, J.; Selvaraj, R.; Wegener, E. C.; Uyeda, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (11), 5959–5965.

[328] Wang, H.; Shao, Y.; Zheng, H.; Wang, H.; Cheng, J.; Wan, X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (50), 18333–18337.

[329] Giordano, O. S.; Pestchanker, M. J.; Guerreiro, E.; Saad, J. R.; Enriz, R. D.; Rodriguez, A. M.; Jauregui, E. A.; Guzman, J.; Maria, A. O. M.; Wendel, G. H. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (13), 2452–2458.

[330] Löser, R.; Frizler, M.; Schilling, K.; Gütschow, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (23), 4331–4334.

[331] Maetz, P.; Rodriguez, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (24), 4221–4222.

[332] Bergeron, R. J.; McManis, J. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (13), 3108–3111.

[333] Han, M. T.; Zhang, Y. *Acta. Cryst. E* **2010**, *66* (8), o1941.

[334] Quan, J. *Acta. Cryst. E* **2012**, *68* (12), o3480.

[335] Wishkerman, S.; Bernstein, J. *CrystEngComm* **2006**, *8* (3), 245–249.

[336] Wiberg, N.; Holleman, A. F.; Wiberg, E. *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*; Walter De Gruyter: Berlin, **2007**; Vol. 102.

[337] Minkwitz, R.; Nowicki, G.; Preut, H. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1992**, *611* (5), 23–27.

[338] Minkwitz, R.; Preut, H.; Seifert, M.; Lamek, D. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **1993**, *48*, 1241–1247.

[339] Minkwitz, R.; Seelbinder, R.; Schöbel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (1), 111–114.

Résumé

Grâce à leurs fortes acidités, les milieux superacides permettent d'accéder par polyprotonation à des intermédiaires superélectrophiles polycationiques, capables d'être piégés par des nucléophiles très faibles. Ces espèces très réactives ont permis de développer des méthodologies de synthèse sans équivalent en conditions « classiques ».

Dans la première partie de ce travail, la conception de cations chiraux dans le milieu HF/SbF_5 en vue de leur exploitation pour des réactions stéréocontrôlées a été étudiée. Les superélectrophiles de type ammonium-carboxonium chiraux ainsi générés ont pu être observés par des expériences RMN *in situ* à basse température et analysés par diffraction de rayons X de monocristaux. La réactivité de ces espèces a pu être évaluée dans le cadre de réactions d'hydrofluoration et de cyclisations de type Friedel-Crafts diastéréosélectives.

En deuxième partie, l'activation superélectrophile d'α-aminonitriles a permis de développer une nouvelle réactivité de ces composés. La formation de dications ammonium-nitrilium a été mise en évidence par des analyses RMN *in situ* à basse température et par cristallisation dans le milieu HF/SbF_5. Cette nouvelle méthodologie a permis la synthèse de pipéridinones insaturées chirales inédites à partir de dérivés d'acides aminés.

Enfin, les résultats préliminaires d'une nouvelle méthodologie d'activation de liaison Csp^3-H inerte sont présentés dans une troisième partie. À partir de sulfonamides insaturées, des composés hétérocycliques azotés ont pu être synthétisés sélectivement en conditions superacides HF/SbF_5 sans activateur externe.

Mots clés : superacide, superélectrophile, cation chiral, fluoration stéréosélective, études mécanistiques, activation de liaisons C-H.

Abstract

Thanks to their exceptional acidity, superacid allow access to polycationic superelectrophiles by polyprotonation. These highly reactive species are capable of being trapped by very weak nucleophiles and can be used to develop new synthetic methodologies that do not exist under "classical" conditions.

In the first part of this work, the design of chiral cations in HF/SbF_5 media for their exploitation for stereocontrolled reactions was studied. The generated chiral ammonium-carboxonium superelectrophiles could be observed by low temperature *in situ* NMR experiments and analysed by X-ray diffraction of single-crystals. The reactivity of these species could be evaluated in the context of diastereoselective hydrofluorination reactions and Friedel-Crafts type cyclizations.

In a second part, the superelectrophilic activation of α-aminonitriles allowed to develop a new reactivity of these compounds. The formation of ammonium-nitrilium dications was demonstrated by *in situ* NMR analysis at low temperature and crystallization in superacidic conditions HF/SbF_5. This new methodology allowed the synthesis of novel chiral unsaturated piperidinones from amino acid derivatives.

Finally, preliminary results of a new methodology of inert Csp^3-H bonds functionalisation are presented in a third part. From unsaturated sulfonamides, nitrogen-containing heterocyclic compounds could be selectively synthesized under HF/SbF_5 superacidic conditions without external activator.

Keywords: superacid, superelectrophile, chiral cation, stereoselective fluorination, mechanistic studies, C-H bonds activation.